

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

n° 707

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean Paul BATTESTI

Né le 21 Février 1929 à Saint Maur des Fossés (Seine)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LA CORTISONOTHERAPIE AU LONG COURS

DE L'ASTHME A DYSPNEE CONTINUE ET

DES FORMES GRAVES DE LA SARCOIDOSE PULMONAIRE

(Travail du Service et du Laboratoire du Pr J. TURIAF
Hôpital Bichat - Paris)

Président : Mr. J. TURIAF, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

ANNEE 1963

THÈSE

n°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT
PAR

Jean Paul BATTESTI

Né le 21 Février 1929 à Saint Maur des Fossés (Seine)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LA CORTISONOTHERAPIE AU LONG COURS
DE L'ASTHME A DYSPNEE CONTINUE ET
DES FORMES GRAVES DE LA SARCOIDOSE PULMONAIRE
(Travail du Service et du Laboratoire du Pr J. TURIAF
Hôpital Bichat - Paris)

Président : Mr. J. TURIAF, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	CASTAIGNE (P.)
	Boucicaut MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEBRAY (C.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	GENNES (L. de)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	GARCIN (R.)
	Baudelocque LACOMME (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	GOSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédiques et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.)
	COUINAUD (G.)
	GILLOT (C.)
	OLIVIER (G.)
	pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.)
	pr. s. ch.
	ABELANET (R.)
	GHOMETTE (G.)
	COUYGOU (Ch.), m. conf.
	NEZELOFF (Ch.)
Anesthésiologie	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
	KERN (E.)
Bactériologie	VOURC'H (G.)
	BARBIER (P.)
	pr. s. ch.
	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	LE MINOR (L.)
	TOURNIER (P.)
	BAILLET El. m. conf.
	BOURILLON (R.)
	CARTIER (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	GONNARD (P.)
	KRUH (J.)
	JEROME (H.)
	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.)
	DENOIX (P.)
	MATHE (G.)
	SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.)
	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
	BESSIS (M.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
	DAUSSET (J.)
	DUHAMEL (G.)
	COUARD (R.), pr. s. ch.
Histologie	MARois (M.)
	RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.)
	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch.
	BLANCHER (G.)
	CORRE-HURST (M ^{me} L.)
	SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch.
	DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.)
	GUENIOT (M.)
	HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (G.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
	GRANJON (A.)
Obstétrique	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
	LEVY (J.)
	MORIN (P.)
	MUSSET (P.)
	ROBEY (M.)
	SENEZE (J.)
	SUREAU (G.)
Ophtalmologie	THOYER-ROZAT (J.)
	BRÉGEAT (P.)
	DUBOIS (A.)
	SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.)
	MEARY (R.)
	POSTEL (M.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
	PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.)
	LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	(Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
Pathologie exotique	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
Pathologie expérimentale	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	SCHNEIDER (J.)
	BENHAMOU (J.-P.)
Pathologie médicale	BERTHAUX (P.)
	BOIVIN (P.)
	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LÖPER (J.) Pr. s. ch.
	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	RICHET (G.)
	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUVIER (J.)
Pédiatrie-Puériculture	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CATINAT (J.)
	CHRÉTIEN (J.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	ÉTIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
Pédiatrie-Puériculture	MAGREZ (G.)
	MOREAU (L.)
	NICK (J.)
	ROYER (P.)
	TOURNEUR (R.)
	WOLFROMM (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
Pédiatrie-Puériculture	MANDE (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (G.)
	ROSSIER (A.)
Pédiatrie-Puériculture	VIALATTE (J.)

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-G.) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme

A mes Parents

A ma Famille

A mes Amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153510_0029

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J. TURLAF

Médecin des Hôpitaux de Paris

Professeur de la Chaire de Pathologie Respiratoire

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail,
l'a guidé ensuite dans son exécution,

Qu'il trouve ici l'expression de mon affectueux respect et de mon admiration.

A Monsieur le Docteur Pierre BLANCHON

Médecin des Hôpitaux

Qui est pour nous un guide et un exemple.

A Monsieur le Professeur André LEMAIRE

Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale

En témoignage de mon respectueux dévouement

A Monsieur le Professeur Henri BOUR

En témoignage de mon affectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Henri BROCARD

En témoignage de ma profonde reconnaissance
pour son enseignement et pour la bienveillante
affection qu'il nous a toujours témoignée.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. NICK

Qui nous fit découvrir et aimer la neurologie

A Monsieur le Professeur Agrégé Y. BOUVRAIN

En témoignage de mon fidèle et respectueux
attachement.

A Messieurs les Professeurs Agrégés

P. RAMBERT, F. CONTAMIN, J. DEBRAY

A Messieurs les Docteurs

J. CANIVET, P. MARLAND

Médecins des Hôpitaux de Paris

A Messieurs les Docteurs

R. GEORGES et G. BASSET

Médecins Assistants des Hôpitaux de Paris

PREMIERE PARTIE

LA CORTISONOTHERAPIE AU LONG COURS

DE L'ASTHME A DYSPNEE CONTINUE

L'asthme à dyspnée continue est une variété fréquente et particulièrement redoutable de la maladie asthmatique ; il s'observe rarement chez l'enfant, essentiellement chez l'adulte et le sujet âgé. C'est tantôt d'emblée, tantôt après de nombreuses années émaillées d'accès dyspnéiques intermittents, que l'asthme à dyspnée continue revêt ses principaux caractères cliniques.

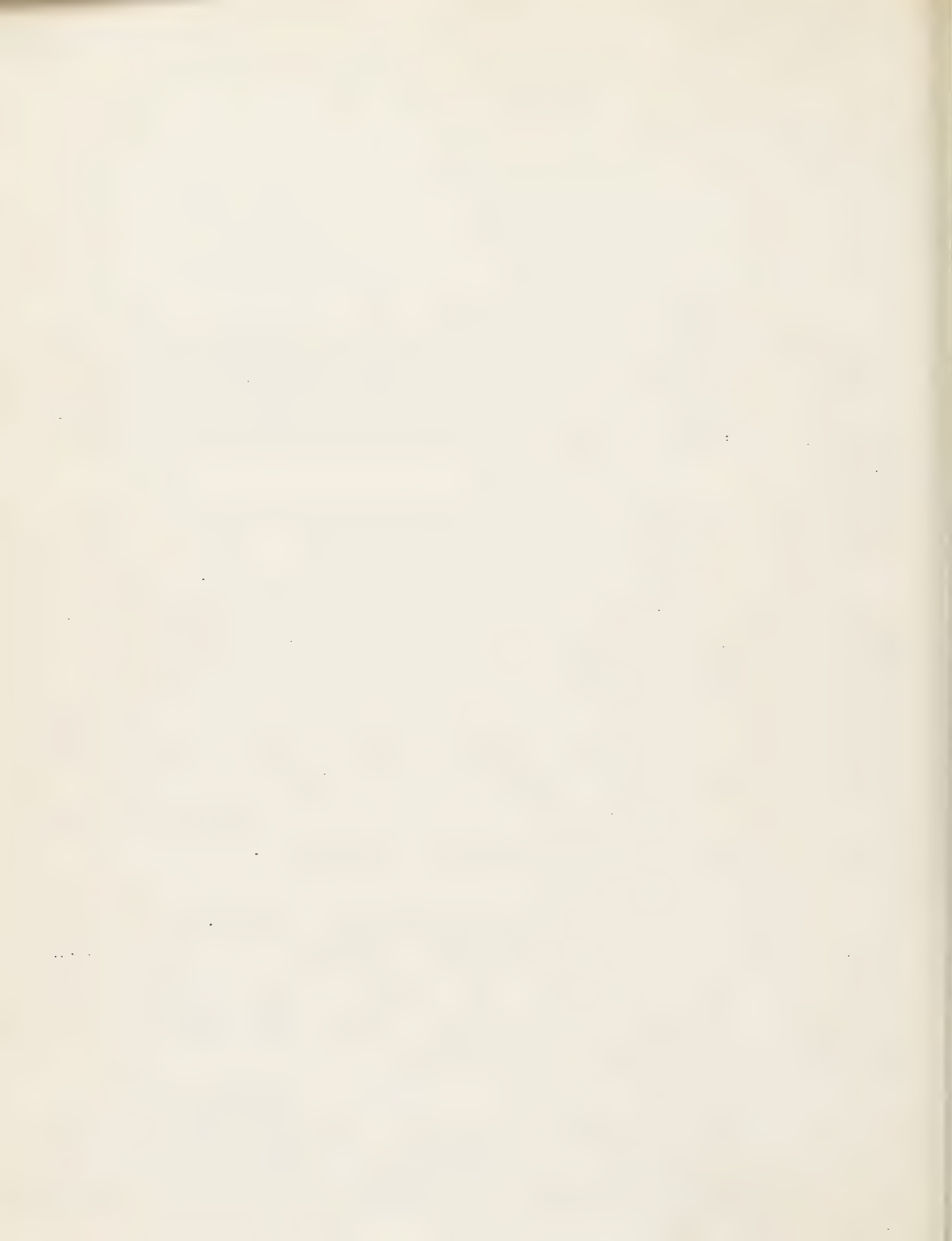
Ceux-ci ont été décrits depuis déjà de nombreuses années par notre maître le Professeur J. TURIAF.

La dyspnée revêt l'aspect d'une polypnée permanente, n'accordant au malade que des répits brefs et incomplets. Sur le fond de dyspnée permanente ou subintrante se greffent des paroxysmes dyspnéiques pluriquotidiens et nocturnes, provoqués par des efforts souvent minimes, des émotions, des bruits insolites, des odeurs fortes, des changements de la température ambiante. Ces paroxysmes surviennent surtout le matin au réveil, dans la période post-prandiale, au coucher et dans la seconde moitié de la nuit.

A cette Dyspnée s'associent des quintes de toux extrêmement fréquentes qui provoquent ou intensifient les paroxysmes dyspnéiques.

L'expectoration est, dans la plupart des cas, abondante ; elle dépasse souvent 50 cc., atteignant parfois 100, 150, 300 cc. par 24 heures. Elle est faite de mucus glaireux filant, visqueux, homogène ; sa consistance compacte la rend difficile à rejeter ; elle renferme des formations filamenteuses, parfois de véritables concrétions blanc grisâtres dont certaines revêtent l'aspect de petits moules bronchioliques.

L'examen révèle le degré de la cyanose, la distension thoracique en inspiration forcée, la présence permanente de sibilants expiratoires perçus dans les deux champs pulmonaires. Très fréquemment s'y ajoutent une tachycardie et une hypotension artérielle qui ne sont pas la traduction obligatoire d'une atteinte cardiaque.



Le caractère permanent de la dyspnée, la fréquence des paroxysmes dyspnéiques et tussigènes font de l'asthme à dyspnée continue une véritable infirmité qui, avant l'avènement de la cortisonothérapie, interdisait aux malades qui en étaient atteints, toute ou partie de l'activité professionnelle, sociale et familiale, les conduisant peu à peu à la déchéance physique et le désarroi psychologique, hâtée parfois par la survenue de complications :

- infections bronchiques,
- infections intercurrentes, notamment grippales,
- insuffisance ventriculaire droite.

La mortalité était relativement élevée : BULLEN, en 1952, l'évaluait à 9 %.

L'avènement de la cortisonothérapie, et son utilisation en cures prolongées ont permis de transformer le pronostic de cette redoutable variété d'insuffisance respiratoire.

L'objet de ce travail est de montrer, dans une première partie, les grands avantages qu'on peut attendre de ce traitement et, dans une seconde partie, d'en décrire les risques, de même que les moyens de les prévenir et de les traiter.

Cette étude porte sur 283 malades atteints d'asthme à dyspnée continue, suivis depuis 1951 dans le service du Professeur J. TURIAF.

Les tableaux suivants résument les différentes catégories entre lesquelles se partagent ces malades :

Nombre de malade	283
Hommes	143
Femmes	140

Age des malades au moment de l'instauration de la cortisonothérapie	Nombre de malades
Malade âgé de moins de 20 ans	1
Malade âgés de 20 à 50 ans	131
Malades âgés de plus de 50 ans	151
TOTAL	283

Ancienneté de l'asthme au moment de l'instauration du traitement		
Ancienneté de l'asthme	Nombre de malades	Pourcentage sur 283
Moins de 5 ans	106	37,4 %
De 5 à 10 ans	47	17 %
De 10 à 20 ans	64	22,6 %
Plus de 20 ans	66	23 %
TOTAL	283	

Age des malades au moment de la première crise d'asthme	
Age des malades	Pourcentage
Asthme déclaré dans l'enfance et l'adolescence	14 %
Asthme déclaré à l'âge adulte (de 20 à 40 ans)	46 %
Asthme tardif déclaré après 45 ans	40 %

Ainsi donc, 40 % des asthmes nécessitant une cortisonothérapie au long cours sont des asthmes tardifs.

Cette notion jointe au fait que l'asthme tardif représente environ 20 % de la statistique globale des asthmes, vient confirmer la sévérité du pronostic qui s'attache à l'asthme déclaré après 45 ans.

Durée de la cortisonothérapie	Nombre de malades
De 1 à 2 ans	108
De 2 à 5 ans	103
De 5 à 8 ans	48
De 8 à 10 ans	24
TOTAL	283



Parmi ces 283 malades, 85 ont été soumis à une ou plusieurs reprises à des inventaires biologiques visant à analyser les principaux effets de la thérapeutique.

Pour chaque malade, l'administration du dérivé cortisonique a obéi aux règles suivantes :

1 - Administration de doses initiales élevées, progressivement et lentement diminuées, jusqu'à obtention de la dose quotidienne la plus faible qui assure la suppression de la dyspnée et le tarissement de l'expectoration.

Après avoir utilisé successivement l'hydrocortisone, la prednisone, la triamcinolone et le médro, c'est la triamcinolone qui s'est révélée, en cures prolongées chez l'asthmatique, le composé le plus maniable, le mieux toléré, celui qui, aux doses efficaces, provoque le minimum d'effets indésirables et impose le moins de sujétion au malade. Voici le protocole habituel de la première ordonnance délivrée au malade dans le service du Professeur J. TURIAF :

Pendant 6 semaines, prendre quotidiennement de la triamcinolone, dosée à 4 mg. par comprimé, aux doses suivantes :

- 1ère semaine :	4 fois	2 comprimés	soit 32 mg.
- 2ème semaine :	4 fois	1 comprimé 1/2	soit 24 mg.
- 3ème semaine :	4 fois	1 comprimé	soit 16 mg.
- 4ème semaine :	3 fois	1 comprimé	soit 12 mg.
- 5ème semaine :	2 fois	1 comprimé	soit 8 mg.
- 6ème semaine :	2 fois	1/2 comprimé	soit 4 mg.

Repérer exactement la dose au-dessous de laquelle l'asthme réapparaît; la majorer de 1/2 comprimé, soit 2 mg., ou de 1 comprimé, soit 4 mg. et s'y maintenir pour l'avenir.

Dans le tableau suivant sont consignées les posologies quotidiennes moyennes de cortisoniques utilisés chez nos 283 malades :

Nombre de malades traités selon la posologie du corticoïde utilisé		
Posologie quotidienne	Nombre de malades	Pourcentage
Inférieure à 2 comprimés	90	31,8 %
Comprise entre 2 et 3 comprimés	143	50,5 %
Comprise entre 3 et 4 comprimés	38	13,4 %
Supérieure à 4 comprimés	12	4,3 %
Les posologies sont exprimées en comprimés de - 4 mg. pour la triamcinolone, - 5 mg. pour la prednisone.		

2 - Adjonction à la médication cortisonique :

a - D'un régime déchloruré chaque fois que la posologie dépasse 12 mg. pour la triamcinolone, 15 mg. pour la prednisone.

b - Administration de chlorure de potassium, aux doses de 1 g. par jour pour les posologies inférieures à 12 mg. de triamcinolone ou 15 mg. de prednisone, de 2 g. pour les posologies plus fortes.

b - administration d'anabolisants protidiques parmi lesquels les plus efficaces demeurent, en matière de cortisonothérapie au long cours,

- Les sels de testostérone injectables : 50 mg. par semaine pour les préparations à diffusions rapides, 100 mg. deux fois par mois pour celles à actions lentes et retardées ;

- La norethandrolone, à raison de 2 comprimés de 10 mg. par jour 20 jours par mois, peut être utilisée chez les femmes qui, sous l'influence des hormones mâles de synthèse, voient apparaître un hirsutisme marqué.

La prescription d'anabolisants s'oppose à l'hypercatabolisme protidique, que provoquent la cortisone et ses dérivés, et permet ainsi de freiner la fuite calcique urinaire et de protéger, au moins partiellement, le cortex surrénal de l'inertie et de l'atrophie.

Tel est le matériel d'étude sur lequel ont été faites les constatations qui vont suivre.

oOo

ACTION DE LA CORTISONOTHERAPIE SUR LES PRINCIPALES MANIFESTATIONS DE L'ASTHME

Trois notions fondamentales doivent être rappelées avant d'entrer dans le détail des résultats de la médication cortisonique :

1 - La cortisonothérapie n'est pas une thérapeutique curatrice de la maladie ~~asthm~~asthmatique. Son action est purement suspensive. La maladie rechute, à brefs délais, dès qu'elle est supprimée ou administrée à doses insuffisantes ; c'est pourquoi elle doit être instaurée sans interruption pendant des mois, des années voire, s'il le faut, toute la vie.

2 - La cortisonothérapie au long cours n'expose l'asthmatique ni à la résistance acquise, ni à l'accoutumance :

Les cas d'asthme cortisono-résistants ne chiffront guère plus de 5 % quand la posologie quotidienne est de 20 mg. pour la prednisone, ou de 16 mg. pour la triamcinolone ; ils sont de l'ordre de 1 à 2 % quand la posologie quotidienne dépasse 30 mg. de prednisone, ou 24 mg. de triamcinolone.

Cette rarissime cortico-résistance se manifeste toujours d'emblée. Les rechutes précoces ou tardives de l'asthme sous-cortisonothérapie ne sont pas irréversibles. Elles sont dues soit à une diminution exagérée de la posologie quotidienne des cortisoniques, soit à la survenue d'évènements qui aggravent passagèrement la maladie : dérèglement hormono-génital ou thyroïdien ; traumatisme psychique ou émotionnel, et surtout atteintes bactériennes ou virales diffuses de la muqueuse bronchique. Il suffit, alors, de majorer temporairement la dose quotidienne de cortisoniques et de traiter simultanément l'affection intercurrente.

Dans l'ensemble, la dose quotidienne de cortisonique efficace n'augmente pas à mesure de l'ancienneté du traitement ; bien au contraire, chez 28 de nos malades, soit chez 10 % d'entre eux, les posologies minimum initialement suffisantes, qui pendant des mois se situaient autour de 12 mg. de triamcinolone ou de 15 mg. de prednisone, ont pu, à la longue, être abaissées sans que réapparaissent de manifestations asthmatiques.

3 - La cortisonothérapie n'entraîne ni diminution de l'efficacité des autres médications de l'asthme, ni toxicomanie cortisonique. C'est ainsi que nombreux sont les asthmatiques qui, atteints d'asthme à dyspnée paroxystique, n'usent de la cortisone qu'en cures brèves, sans jamais éprouver, lors de la suppression du traitement, le moindre trouble psychique.

De plus, de nombreux malades atteints de sarcoïdose ont été soumis, parfois pendant plusieurs années, à une cortisonothérapie continue et jamais, lors du sevrage cortisonique, il n'est apparu le moindre accident psychique.

Action sur la dyspnée et l'expectoration

La cortisonothérapie a une action suspensive remarquable sur la dyspnée et l'expectoration qui, nous l'avons vu, sont les deux manifestations cliniques majeures de l'asthme à dyspnée continue.

A - LA DYSPNEE a totalement disparu dans 43,5 % des cas, c'est-à-dire chez 123, sur 283 de nos malades, qui ont pu reprendre une activité professionnelle, sociale et familiale complète.

Chez 138 malades, soit 48,7 %, la dyspnée s'est considérablement atténuée et ne persiste que sous forme d'oppression, survenant lors d'efforts moyennement intenses, d'accès dyspnéiques nocturnes très intermittents, ou de gêne respiratoire survenant lors du coucher. Le bénéfice, chez ces sujets, apparaît tout de même très substantiel et la cortisonothérapie leur permet de reprendre une activité à peu près normale, au prix toutefois, pour certains d'entre eux, d'un changement de profession.

Enfin, chez 22 malades, soit 7,8 %, la dyspnée ne fut pas modifiée par le traitement.

B - Sur l'expectoration l'action de la cortisonothérapie est, dans la plupart des cas, tout-à-fait remarquable. La cortisone, en effet, entraîne une diminution considérable des désordres inflammatoires bronchiques rencontrés habituellement au cours de l'asthme ; elle supprime l'oedème et le gonflement de la muqueuse bronchique et surtout tarit l'hypersécrétion bronchique, si importante dans l'asthme à dyspnée continue.

L'inscription des courbes d'expectoration, avant et après l'institution de la cortisonothérapie, objective cet amenuisement de l'hypersécrétion bronchique.

J. TURIAF en collaboration avec Mr. et Mme. BASSET ont montré récemment chez le rat, que c'est en inhibant la sécrétion du mucus bronchique que la cortisone réduit l'hypersécrétion bronchique.

Le tarissement des l'expectoration permet en outre de diminuer les risques de surinfection bronchique si fréquemment observés au cours de l'asthme ; nous reviendrons plus loin sur ce problème important.

68 de nos malades avaient, avant l'institution de la cortisonothérapie, une expectoration dépassant 100 cc. par 24 heures ; chez 46 d'entre eux, soit dans 70 % des cas, l'expectoration a entièrement disparu sous traitement, chez 12 d'entre eux, soit dans 15,3 %, elle a considérablement diminué sans devenir tout-à-fait nulle, se maintenant entre 20 et 40 cc. par 24 heures. Chez 10 malades enfin, soit dans 14,7 % des cas, la cortisonothérapie ne modifia pas l'expectoration.

Voici, au hasard de nos observations, plusieurs exemples de l'action remarquable de la cortisonothérapie sur l'expectoration de sujets atteints d'asthme à dyspnée continue particulièrement bronchorréique :

1 - PAS... S., femme de 48 ans, atteinte d'asthme à accès dyspnéiques intermittents depuis l'âge de 32 ans ; en 1958, avant l'institution de la cortisonothérapie, l'expectoration est de 300 cc. par 24 heures ; la cortisonothérapie instituée en juin 1958 entraîne rapidement et définitivement une suppression totale de l'expectoration en 15 jours.

2 - RAV... L., homme de 69 ans, asthmatique depuis l'âge de 46 ans ; la bronchorrhée, qui atteint 300 cc. par 24 heures, est améliorée de façon spectaculaire par la cortisonothérapie ; elle disparaît en effet totalement en 13 jours.

3 - MAS... M., homme de 62 ans dont l'asthme a débuté tardivement à 61 ans ; il s'agit d'un asthme extrêmement bronchorrhéique ; l'expectoration par 24 heures est d'environ un litre ; la cortisonothérapie entraîne une amélioration remarquable de la dyspnée ; l'expectoration est considérablement réduite mais reste néanmoins égale à 100 cc. par 24 heures à partir du 20ème jour et s'y maintient.

4 - KAC... A., homme de 59 ans, atteint d'asthme tardif apparu à l'âge de 57 ans ; asthme très bronchorrhéique (500 à 700 cc. par 24 heures) ; sous cortisonothérapie, l'expectoration se réduit à 100 cc. par 24 heures à partir du 15ème jour et s'y maintient.

Non seulement la cortisonothérapie diminue la sécrétion bronchique, mais elle en modifie également la qualité ainsi qu'en témoigne macroscopiquement la disparition des petits moules bronchioliques fréquemment observés dans l'expectoration de l'asthme à dyspnée continue, et la transformation de l'aspect histo-chimique du mucus examiné sur coupes incluses dans la paraffine. Par son action suspensive sur la bronchorrhée de l'asthmatique, la cortisonothérapie apparaît comme un moyen de prophylaxie très efficace de l'infection bronchique. Celle-ci est une des complications les plus fréquemment observées au cours de l'asthme à dyspnée continue. La réitération des périodes d'infection bronchique aboutit à la longue, chez l'asthmatique, à des désordres anatomiques organisés souvent irréversibles.

C'est un des mérites de la cortisonothérapie au long cours que de prévenir de telles complications. La survenue d'épisodes de surinfection bronchique chez les asthmatiques soumis à la cortisonothérapie, implique simplement une augmentation temporaire des doses quotidiennes de corticoïdes et l'adjonction d'une thérapeutique anti-bactérienne appropriée. A noter enfin, que les surinfection bronchiques observées chez nos malades sous cortisonothérapie ne se sont pas compliquées de suppuration pleuro-pulmonaire de voisinage, ni de foyers métastatiques infectieux à distance.

C - ACTION SUR LES SIGNES PHYSIQUES :

La respiration retrouve son rythme normal en quelques jours ; les sifflements bronchiques disparaissent mais il persiste fréquemment aux bases, malgré l'absence de dyspnée, quelques râles bulleux.

D - ACTION SUR L'EOSINOPHILIE :

L'éosinophilie des sécrétions nasales et bronchiques est rapidement réduite par la cortisonothérapie.

Les modifications de l'éosinophilie sanguine sont consignées dans le tableau suivant qui réunit 60 cas :

Tableau des modifications, par la cortisonothérapie, du taux des éosinophiles circulants chez les malades ayant avant tout traitement une éosinophilie sanguine supérieure à 5 % :		
Modifications de l'éosinophilie	Nbre de malades	Pourcentage
Chute des éosinophiles supérieure ou égale à 50 % du taux initial	45	75 %
Chute des éosinophiles inférieures à 50 % du taux initial.	15	25 %
TOTAL	60	

La persistance, sous traitement cortisonothérapique, d'une éosinophilie sanguine supérieure à 5 % témoigne d'un mauvais contrôle de l'asthme et implique l'augmentation de la dose quotidienne de corticoïdes. Ce geste a été fait chez 7 de nos malades.

E - ACTION SUR LES STENOSSES ET DILATATIONS BRONCHIQUES :

Si la cortisonothérapie provoque la résolution des obstructions inflammatoires et oedémateuses haut situées sur l'arbre bronchique, elle n'agit que médiocrement sur l'atonie et l'hyperplasie des faisceaux élastiques, de même que sur les ectasies, les sténoses bronchiolaires qui persistent inchangées, sur les bronchographies lipiodolées faites après plusieurs mois ou années de traitement ininterrompu.

F - ACTION SUR L'HISTO-PATHOLOGIE DE LA MUQUEUSE BRONCHIQUE

Les modifications de la muqueuse bronchique les plus significatives observées sous cortisonothérapie sont :

- la diminution de la densité des cellules bordantes à mucus en activité,
- l'amenuisement de l'hypertrophie de la vitrée, de l'oedème et de la pléthore vasculaire.

G - ACTION SUR LA VENTILATION BRONCHO-ALVEOLAIRE :

Les données tirées des épreuves fonctionnelles respiratoires pratiquées chez des malades soumis à une cortisonothérapie prolongée montrent que la ventilation broncho-pulmonaire n'est restaurée que partiellement, même dans les cas où il existe cliniquement une disparition totale de la dyspnée et de l'expectoration. Jamais nous n'avons observé de retour à la normale des différentes constantes étudiées au cours de ces épreuves fonctionnelles.

Il y a donc une sorte de discordance entre les données de la clinique et celles des épreuves fonctionnelles respiratoires. Ceci s'explique par le fait que la cortisonothérapie n'agit que sur les désordres bronchiques inflammatoires et sécrétoires, alors que d'autres plus profonds et organisés lui demeurent inaccessibles.

De tels faits ont été observés également par PEARSON et REES.

H - ACTION SUR LES ECHANGES GAZEUX ALVEOLO-CAPILLAIRES :

L'asthme à dyspnée continue, quand il n'est pas compliqué de manifestations de coeur pulmonaire chronique, entraîne, en période de poussées d'insuffisance respiratoire décompensée.

- Dans environ $2/5$ des cas, une acidose respiratoire et une désaturation oxyhémoglobinée,

- dans $2/5$ des cas, une alcalose respiratoire associée le plus souvent à une désaturation oxyhémoglobinée ;

- dans $1/5$ des cas enfin le taux de la Pa C O_2 et l'équilibre acide-base sont normaux tandis que la désaturation oxyhémoglobinée est présente dans la moitié des cas.

Quand il est compliqué de coeur pulmonaire chronique, l'asthme à dyspnée continue provoque de façon constante, en période de poussée d'insuffisance respiratoire décompensée, une acidose respiratoire toujours associée à une désaturation oxyhémoglobinée fréquemment très profonde.

Une acidose respiratoire compensée est donc le désordre le plus fréquemment rencontré dans l'asthme à dyspnée continue.

La cortisonothérapie corrige tantôt parfaitement ces altérations humorales, tantôt imparfaitement ;

- dans certains cas, en effet, la désaturation oxyhémoglobinée ne se relève pas au-dessus de 94 % ; l'hypercapnie persiste modérée (taux de $P_a C O_2$ ne descendant pas au-dessous de 42 mm. de Hg.) ;

- dans d'autres cas, il persiste une désaturation oxyhémoglobinée modérée alors que le taux de la pression partielle de $C O_2$ est redevenu normal.

Ces perturbations résiduelles de la gazométrie sanguine sont, dans l'ensemble, modestes et bien tolérées.

Dans les tableaux suivants sont consignées chez 22 malades.

1 - Les données tirées des mesures comparées des épreuves ventilatoires et de la gazométrie sanguine,

2 - Des exemples illustrant les modalités évolutives sous cortisonothérapie des perturbations des épreuves fonctionnelles respiratoires et de la gazométrie sanguine.

Mesures comparées des épreuves ventilatoires et de la gazométrie sanguine
(22 malades)

Epreuves ventilatoires	Normales	0 cas
	Altérées	22 cas
Gazométrie sanguine	Désaturation oxyhémoglobinée et hypercapnie associées	13 cas
	Désaturation et normocapnie associées	6 cas
	Gazométrie normale	3 cas
	TOTAL	22 cas

Epreuves ventilatoires altérées

désaturation oxyhémoglobinée et hypercapnie chroniques résiduelles

Mr. RUH..., 62 ans - Asthme à dyspnée continue apparu à l'âge adulte (21 ans).
Cortisonothérapie ininterrompue depuis deux ans.

<u>Exploration fonctionnelle</u>	Octobre 1962	<u>Gaz du sang</u>	
Fréquence	16	PH	7,43
Volume courant	654 ml.	C O ₂ T	62 vol.
Ventilation respiratoire	10,4 l.	PCO ₂	43 mm Hg
Consommation O ₂	280 ml.	HbO ₂	92 %
C. V. théorique	3355 ml.	Hématocrite	46 %
C. V. mesurée	1995 ml.		
V.E.M.S.	763 ml.		
Rapport $\frac{V.E.M.S.}{C.V.}$	38 %		

Epreuves ventilatoires altérées, Désaturation résiduelle avec normocapnie

Mme WIM..., 45 ans - Asthme de l'adulte à dyspnée continue, sous corticothérapie ininterrompue depuis un an.

<u>Exploration fonctionnelle</u>	15 - XII - 61	<u>Gaz du sang</u>	
Fréquence	19	PH	7,37
Volume courant	380 ml.	C O ₂ T	53 vol.
Ventilation respiratoire	7,2 l.	PCO ₂	40 mm Hg
Consommation O ₂	200 ml.	HbO ₂	93 %
C. V. théorique	2905 ml.	Hématocrite	47 %
C. V. mesurée	1950 ml.		
V. E. M. S.	780 ml.		
Rapport $\frac{V.E.M.S.}{C.V.}$	40 %		

Asthme à dyspnée continue et cortisonothérapie au long cours

Epreuves ventilatoires altérées

Restauration complète de la gazométrie sanguine

Mr. LAC..., 57 ans - Asthme tardif à dyspnée continue sous cortisonothérapie ininterrompue depuis 18 mois. - Contrôles actuels.

<u>Exploration fonctionnelle</u>	3 - V - 62	<u>Gaz du sang</u>	
Fréquence	23	PH	7,47
Volume courant	540 ml.	CO ₂ T	56 vol.
Ventilation respiratoire	12,4 l.	PCO ₂	38 mm Hg.
Consommation O ₂	142 ml.		
Equivalent respiratoire	87 %	HbO ₂	95 %
C. V. théorique	2749 ml.	Hématocrite	49 %
C. V. mesurée	2270 ml.		
V. R. insp.	1080 ml.		
V. R. exp.	734 ml.		
V.E.M.S.	756 ml.		
Rapport $\frac{V.E.M.S.}{C.V.}$	33 %		

I - ACTION SUR LES TROUBLES DE L'ETAT GENERAL :

Un grand nombre de malades atteints d'asthme à dyspnée continue ont un état général sévèrement éprouvé. L'éviction professionnelle, la semi-réclusion, l'invalidité respiratoire, l'insomnie, la perte de l'appétit et des forces physiques, l'amaigrissement, les perturbations psychologiques qui en résultent, font fréquemment de ces sujets de véritables infirmes.

La cortisonothérapie, en restituant à ces malades une condition respiratoire satisfaisante, provoque la réapparition rapide du sommeil, de l'appétit ; le poids et les forces augmentent très vite ; la reprise d'une activité familiale et professionnelle tire l'asthmatique de la réclusion où il se trouvait et lui rend une vie acceptable.

C'est là, certainement, une des actions les plus remarquables de la cortisonothérapie au long cours appliquée à l'asthme à dyspnée continue.

J - ACTION SUR LES COMPLICATIONS RESPIRATOIRES DE L'ASTHME

a - Nous ne reviendrons pas sur le problème de l'infection bronchique qui a été étudié plus haut.

b - Infiltrats pulmonaires et pleurésies à cellules éosinophiles :

L'action sur les infiltrats pulmonaires et les pleurésies à cellules éosinophiles s'avère résolument préventive. Jamais il n'a été noté dans nos cas, sous cortisonothérapie ininterrompue, la survenue d'infiltrats pulmonaires ou de pleurésies à cellules éosinophiles.

Quand ces accidents existaient avant l'instauration du traitement, la cortisonothérapie qui s'impose alors entraîne régulièrement, en quelques jours, leur disparition complète, même dans les cas où l'infiltrat existait depuis longtemps ; par la suite, il ne fut jamais observé de récurrence.

Les mêmes conclusions peuvent être tirées à propos des atélectasies rarement observées au cours de l'asthme à dyspnée continue.

c - Pneumothorax et emphysème médiastinal :

La cortisonothérapie s'oppose de même à l'apparition du pneumothorax ou de l'emphysème médiastinal qui sont, au cours de l'asthme à dyspnée continue, des accidents aigus particulièrement redoutables par l'aggravation brutale de l'insuffisance respiratoire qu'ils provoquent, pouvant aller jusqu'à menacer rapidement la vie du malade.

En outre, la cortisone, en cas de pneumothorax, accélère le retour du poumon à la paroi et empêche le passage à la chronicité et le recours éventuel à l'intervention chirurgicale.

K - ACTION SUR LES COMPLICATIONS CARDIAQUES :

L'asthme à dyspnée continue entraîne, avec une grande fréquence, un état d'hypoxie et de désaturation oxyhémoglobinée sanguine permanente : cet état provoque à la longue, surtout quand la désaturation est intense et s'accompagne d'hypercapnée, une hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire, génératrice d'hypertrophie et de défaillance du ventricule droit.

C'était, avant l'avènement de la cortisonothérapie, une menace assez fréquente chez les malades atteints d'asthme à dyspnée continue.

La cortisonothérapie, en améliorant la ventilation alvéolaire et par voie de conséquence les échanges gazeux alvéolo-capillaires, diminue les risques d'hypertension pulmonaire donc de souffrance du coeur droit.

Elle agit donc à la fois comme un agent préventif et curateur des manifestations cardiaques de l'asthme à dyspnée continue.

Dans le tableau suivant sont inscrites les constatations faites sur la condition cardio-vasculaire de 188 malades soumis à une cortisonothérapie ininterrompue, ayant eu des contrôles radiologiques et électrocardiographiques renouvelés avant et en cours de traitement.

Evolution de la condition cardio-vasculaire sous cortisonothérapie

	Nombre de cas	Evolution sous traitement		
		Améliorés	Inchangés	Aggravés
Etat cardio-vasculaire initialement normal et demeuré inchangé	145			
Altérations cardiaques droites présentes avant traitement.	43	13 (30,2 %)	15 (34,9 %)	15 (34,9 %)

Ainsi donc la cortisonothérapie au long cours chez l'asthmatique s'oppose à l'apparition d'une insuffisance ventriculaire droite ; quand celle-ci existe avant l'institution du traitement, elle permet, dans 1/3 des cas environ, la restauration totale ou partielle de la condition cardiaque pré-existante.

C'est là un résultat remarquable quand on sait la résistance habituelle aux autres thérapeutiques des atteintes du coeur droit au cours de l'asthme à dyspnée continue, et la gravité du pronostic qui s'y attache.

Dans le tableau suivant sont rapportées, à titre d'exemple, les données hémodynamiques témoignant de la résolution totale d'un cas de grand cœur pulmonaire chronique chez un asthmatique sous l'influence de la cortisonothérapie prolongée.

Evolution des pressions moyennes exprimées en mm. de Hg. des cavités cardiaques droites après deux années de cortisonothérapie ininterrompue.

	avant traitement	Après 2 ans de traitement
O. D.	8	3
V. D.	33	13
A. P.	57	28
C. P.	5	9

Telles sont les différentes actions de la cortisone dans l'asthme à dyspnée continue.

Les résultats d'ensemble de la cortisonothérapie au long cours dans l'asthme à dyspnée continue apparaissent dans l'ensemble très favorables. Ils sont consignés dans le tableau suivant :

Résultats d'ensemble de la cortisonothérapie au long cours appliquée à 283 malades		
Résultats	Nombre de malades	Pourcentage
Succès complets et durables	123	43,5 %
Succès incomplets	138	48,7 %
Echecs	22	7,8 %

Ainsi donc, dans 43,5 % le succès a été complet et durable, c'est-à-dire que la dyspnée et l'expectoration ont entièrement disparu, permettant au malade la reprise d'une activité professionnelle, sociale et familiale tout-à-fait normale.

Dans 48,7 % des cas, le succès a été incomplet, c'est-à-dire que dyspnée et expectoration persistent mais sous une forme très atténuée par rapport à ce qu'elles étaient avant l'institution du traitement, la dyspnée ne se révélant que pour des efforts d'intensité variable ou sous forme d'accès intermittents nocturnes survenant à intervalles espacés. Tous ces malades ont pu reprendre une activité professionnelle et familiale, certes moins complète que pour les sujets du premier groupe, mais tout de même très appréciable.

Dans 7,8 % enfin, l'échec du traitement a été total ; il s'agissait d'asthme dont les lésions anatomiques bronchiques sont fixées organisées et inaccessibles à la cortisonothérapie. Ce pourcentage d'échecs s'inscrit dans la moyenne des statistiques rapportées dans le tableau suivant :

Pourcentage d'échecs observés au cours de la cortisonothérapie dans l'asthme à dyspnée continue.	
Auteurs	Pourcentage
SOMMER	21,5 %
CHARPIN	2,2 %
PEARSON	19 %
BALDWIN	12,5 %
PHEAR	6 %
ANDERSON	10 %
REES	4,4 %
TURIAF	7,8 %

Aux effets remarquables de la cortisonothérapie appliquée à l'asthme à dyspnée continue, il faut opposer les incidents ou accidents qu'elle est capable d'engendrer.

Les effets indésirables de la cortisonothérapie s'expliquent par certaines grandes propriétés métaboliques de la cortisone :

- pouvoir natrio-rétensif,
- freination hypophysaire et
- surtout hyper-catabolisme protidique.

L'hypercatabolisme protidique permet en effet de comprendre le mécanisme d'un grand nombre des complications provoquées par la cortisonothérapie ; l'ostéoporose, l'amyotrophie musculaire, les oedèmes localisés, le purpura, les vergetures.

Il joue également un rôle dans l'apparition des troubles de la glyco-régulation et dans la genèse des complications digestives de la cortisonothérapie :

J. TURIAF, G. et F. BASSET ont en effet montré chez l'animal, qu'un régime alimentaire fortement carencé en protéines inhibait la sécrétion du mucus gastrique et que cette inhibition était particulièrement exaltée quand on associait régime hypo-protidique et administration de cortisone. Ainsi, la diminution de la sécrétion du mucus, due aux cortisoniques, serait liée à l'hypercatabolisme protidique engendré par ces substances.

Enfin, l'aplasie cortico-surrénalienne provoquée par la cortisonothérapie pourrait être due, en partie, à l'hypercatabolisme protidique. Seuls en effet, les anabolisants protidiques ont en clinique un effet protecteur partiel sur l'inertie surrénalienne observée au cours de la cortisonothérapie. Mais il convient de noter comme l'écrit TURIAF, "que les conséquences si variées de l'hypercatabolisme protidique induit par la cortisone, ne sont pas le fait de la seule spoliation azotée. Elles relèvent très probablement de la qualité que les cortisoniques lui impriment, de même qu'aux désordres enzymatiques qu'ils provoquent soit pour singulariser qualitativement l'hypercatabolisme azoté, soit en résultante de celui-ci.

C'est ce que suggèrent notamment les répercussions sur la substance fondamentale et sur la sécrétion de mucus.

Cette face du problème de l'hypercatabolisme protidique, d'origine cortisonique et des phénomènes enzymatiques qui ont partie liée avec lui, est encore mal expliquée. L'identification des chaînes enzymatiques que la cortisone altère ou détruit, et à l'inverse celles qu'elle stimule ou fait naître, permettra peut-être de mieux comprendre et d'unifier clairement la physiopathologie des phénomènes si variés qu'elle suscite (J. TURIAF)".

oOo

RISQUES, INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA CORTISONOTHERAPIE AU LONG COURS
COURS APPLIQUEE A L'ASTHME A DYSPNEE CONTINUE

LES ACCIDENTS INFECTIEUX

Des accidents infectieux ont été rencontrés à 35 reprises, ce qui donne, sur 283 malades, un pourcentage de 12,4 %. Ils se répartissent de la façon suivante :

- tuberculose pulmonaire	: 4 cas
- tuberculose rénale	: 1 cas
- pleuro-pneumopathies bactériennes	: 6 cas
- suppurations à pyogènes	: 7 cas
- infections à virus	: 17 cas.

A l'exception peut-être pour les accidents tuberculeux, la fréquence des agressions bactériennes ou virales rencontrées au cours de l'asthme à dyspnée continue, soumis à une cortisonothérapie prolongée, n'apparaît pas très grande :

A - 5 CAS DE TUBERCULOSE ONT ETE OBSERVES :

- Dans 4 cas, il s'agissait de tuberculose pulmonaire,
- dans 1 cas, il s'agissait de tuberculose rénale.

Le risque tuberculeux chiffre donc 1,8 %. Voici un résumé succinct de 4 de ces 5 observations :

1 - QUI... A., homme de 29 ans :

Asthme apparu à l'âge de 17 ans, associé à une dilatation des bronches du lobe inférieur gauche ; la cortisonothérapie est entreprise en octobre 1954. Après 2 mois de traitement, la radiographie pulmonaire montre une ipacité excavée du sommet gauche ; des B.K. sont retrouvés dans l'expectoration ; une antibiothérapie anti-bacillaire est alors associée à la cortisonothérapie et l'image radiologique régresse dans des délais normaux. Par la

suite, la cortisonothérapie a été poursuivie pendant plus de 7 ans sous contrôle radiologique périodique et sans rechute évolutive de la bacillose.

2 - BON... A., femme de 53 ans :

Asthme débutant à la ménopause sous forme d'asthme à dyspnée continue ; cortisonothérapie entreprise en décembre 1951.

Après 1 an 1/2 de traitement, aux doses usuelles, on découvre, à l'occasion de poussées thermiques, une tuberculose ulcéro-caséuse du lobe supérieur droit avec présence de B.K. dans les crachats. Un traitement antibiotique comprenant P.A.S., rimifon, streptomycine, est alors associé à la cortisonothérapie. La régression de l'image radiologique se fait dans les délais habituels. La cortisonothérapie a pu être poursuivie par la suite sans incident pendant plus de 8 ans.

3 - KAR..., homme de 22 ans :

Asthme de l'adulte jeune particulièrement sévère. Après un an et demi de traitement, à des doses égales ou supérieures à 4 comprimés de cortancyl par jour, on découvre, lors d'une hospitalisation motivée par une aggravation de l'asthme, une tuberculose pulmonaire nodulaire droite avec présence de B.K. dans les crachats. Le rôle de la contamination hospitalière chez ce jeune arabe apparaît probable. Par la suite le malade, reparti en Algérie, est perdu de vue.

4 - MET..., femme de 43 ans :

Asthme de l'adulte jeune, apparu à 22 ans, ayant évolué à l'âge de 38 ans en asthme à dyspnée continue ; bronchorrhée très importante chiffrant 100 cc. par 24 heures ; la cortisonothérapie est entreprise en septembre 1952. Après 33 mois de traitement, apparaît une pyurie à colibacilles ; l'urographie intra-veineuse montre une exclusion du rein gauche ; une néphrectomie gauche est alors pratiquée qui montre qu'il s'agissait d'une atrophie rénale d'origine bacillaire.

Ainsi la cortisonothérapie paraît, dans deux cas, avoir entraîné le réveil d'une tuberculose latente pré-existante au traitement (observation n° 1 et 4). Dans les deux autres cas, une tuberculose pulmonaire évolutive a été en quelque sorte provoquée de toutes pièces par le traitement (observation n° 2 et 3).

L'adjonction à la cortisonothérapie d'un traitement anti-bacillaire comprenant P.A.S., rimifon et streptomycine, a entraîné, à chaque fois, la disparition totale des images radiologiques pulmonaires dans des délais n'excédant pas ceux observés au cours de l'évolution de la tuberculose pulmonaire habituelle. Par la suite, la cortisonothérapie a pu être poursuivie pendant plusieurs années sans aucun incidents.

B - Des pleuro-pneumopathies bactériennes aiguës non tuberculeuses ont été observées à 6 reprises réunissant :

- 4 pneumonies franches rapidement curables,
 - 1 pleurésie purulente post-grippale à streptocoques,
 - 1 suppuration parenchymateuse à foyers disséminés, à colibacilles
- qui entraîna la mort à une époque, en 1954, où la gamme des antibiotiques était moins étendue qu'aujourd'hui.

C - 7 autres suppurations à pyogènes banaux ont été observées groupant :

- 3 cas de furonculose,
- 1 cas d'érysipèle de la face,
- 2 cas de cystite aiguë,
- 1 cas de cholécystite aiguë sur lithiase vésiculaire.

Toutes guériront par l'adjonction, à la cortisonothérapie, d'une antibiotothérapie.

D - 17 affections à virus ont également été observées réunissant :

- 7 cas de pneumopathies virales (grippe, ornithose, A.P.C.),
- 5 cas d'hépatite ictérogène,
- 4 cas de zona,
- 1 cas d'herpès géant.

On sait que, surtout chez l'enfant (GERBEAUX), certaines affections virales, survenant tandis que le malade est sous cortisonothérapie, revêtent une gravité particulière. Chez l'adulte, des cas de zona extrêmement sévère ont été observés dans ces conditions (VIGNON).

Deux explications ont été proposées pour interpréter ces faits :

1 - La cortisone retarderait l'apparition des anticorps neutralisants, favorisant ainsi la dissémination de certains virus.

2 - Et, ceci est valable pour toutes les complications infectieuses, les malades soumis à une cortisonothérapie prolongée sont des insuffisants surrénaux en puissance, chez qui l'agression virale peut revêtir un tableau particulièrement grave.

En fait, les 17 affections virales observées chez nos 283 malades n'ont jamais revêtu un aspect particulièrement sérieux et toutes ont évolué vers la guérison aussi rapidement que chez les malades non soumis à la cortisonothérapie.

Reste le problème des surinfections bronchiques, survenant chez les asthmatiques soumis à la cortisonothérapie ; il a déjà été étudié au cours de ce travail.

Rappelons seulement que chez les asthmatiques soumis à la cortisonothérapie au long cours, les infections bronchiques ne paraissent ni plus fréquentes, ni plus graves que chez les asthmatiques non soumis à la cortisonothérapie.

LES DESORDRES CUTANES

Les désordres cutanés s'observent dans de très nombreux cas. Ce sont plus des états inesthétiques que de véritables complications. Ils sont tantôt solitaires, tantôt associés les uns aux autres ou à d'autres complications de la cortisonothérapie. Ils consistent en :

- hirsutisme et érythrose de la face extrêmement fréquents,
- acné du visage et du tronc,
- vergetures pourpres en larges bandes verticales situées au niveau des flancs et des hanches, complication extrêmement rare et qui n'a été observée qu'une seule fois, et enfin
- en purpura ou ecchymoses spontanés,
- obésité et
- oedèmes localisés qui méritent un développement particulier.

A - LES ECCHYMOSES ET PURPURA

Les ecchymoses sont une complication fréquemment rencontrée au cours de la cortisonothérapie prolongée. Sur 283 malades, le purpura a été observé à 65 reprises, soit dans 23 % des cas.

Dans le tableau suivant sont rapportés, à titre comparatif, les pourcentages de purpuras observés par d'autres auteurs, au cours de la cortisonothérapie prolongée :

Auteurs	Nbre de malades soumis à la C.	Nbre de purpuras rencontrés	Pourcentage
COSTE	100	36	36 %
NEUSTADT	65	30	46 %
PEARSON	36	2	6 %
BALDWIN	48	1	2 %
SAVAGE	91	27	30 %
WEST	40	24	60 %
TURIAF	283	65	23 %

En outre, REES, sans donner de chiffres, note que l'apparition d'un purpura est un inconvénient habituel de la cortisonothérapie.

Les ecchymoses provoquées par les corticostéroïdes apparaissent soit spontanément, soit à l'occasion d'un traumatisme minime. Elles siègent électivement sur les membres et principalement sur les membres supérieurs où elles intéressent la face antérieure des avant-bras, la face d'extension des bras, la face dorsale des mains. Au niveau des membres inférieurs, elles prédominent sur les jambes au-dessous des genoux.

Il s'agit, dans tous les cas, d'un purpura vasculaire pur, non thrombopénique, qui se rapproche du purpura sénile, quand les placards ecchymotiques occupent la face dorsale des mains.

Il ne s'accompagne ni d'hémorragies muqueuses ou viscérales, ni de fièvre, ni d'algies musculaires ou articulaires, ni de troubles digestifs.

Les divers examens biologiques pratiqués chez ces 65 malades n'ont jamais révélé d'anomalies :

- la résistance capillaire est normale ;
- il n'y a pas de modifications du nombre des plaquettes, du temps de saignement, du temps de coagulation, du taux de prothrombine, du test de tolérance à l'héparine,
- pas de désordres des protéines plasmatiques.

Les ecchymoses sont une complication tantôt précoce, tantôt tardive de la cortisonothérapie au long cours. Chez la plupart de nos malades, elles sont apparues après plusieurs années de traitement mais on en observe qui se déclarent plus précocément, et nous en avons vu apparaître après 6 mois seulement de cortisonothérapie. Le rôle de la dose quotidienne de corticoïdes semble nul ; à l'opposé la nature du dérivé corticoïde a une certaine importance :

- La triamcinolone paraît être le corticoïde de synthèse le plus apte à provoquer l'apparition d'ecchymoses.

L'évolution de ce purpura est assez particulière ; la régression est spontanée mais elle est très lente, s'étendant sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois et il est fréquent d'observer une réapparition du purpura après un intervalle libre extrêmement variable. A la longue il finit par disparaître totalement sans que la cortisonothérapie ait été interrompue.

L'apparition d'un purpura, au cours de la cortisonothérapie serait due à une action directe des corticoïdes sur le tissu conjonctif, entraînant une dislocation du collagène et permettant ainsi l'extravasation anormalement étendue et importante du sang capillaire. L'inhibition, par la cortisonothérapie, des réactions inflammatoires cellulaires à la présence de sang expliquerait la durée prolongée du purpura corticortisonique.

B - L'OBESITE

L'utilisation, au début de la cortisonothérapie, des hormones dites "complètes" qu'étaient la cortisone et l'hydrocortisone, avaient entraîné, dans certains cas, de grandes obésités accompagnées d'un aspect cushingoïde du visage, d'œdèmes des membres inférieurs, voire parfois d'œdème pulmonaire ou cérébral.

A ces grandes obésités s'associait fréquemment une hypertension artérielle. Elles étaient dues à la grande rétention hydrosaline que provoquaient ces hormones, ainsi qu'à leur action sur le métabolisme hydro-carboné et lipidique. L'usage des stéroïdes de synthèse à faible potentiel natriorétensif a diminué considérablement les risques d'apparition de grandes surcharges pondérales.

Sur nos 283 malades, 217 ont pu être suivis par des pesées régulières. Si l'on se base sur le poids initial du malade avant l'institution de la cortisonothérapie et sur son poids constaté lors du dernier bilan, on note que :

- 74, soit 34 % ont eu un poids inchangé,
- 39, soit 18 % ont eu une prise de poids inférieure à 5 kg,
- 37, soit 17 % ont eu une prise de poids comprise entre 5 et 10 kgs,
- 24, soit 11 % ont eu une prise de poids supérieure à 10 kgs,
- 43, soit 20 % ont perdu du poids.

Ces constatations appellent quelques commentaires :

a - Les malades qui ont des "poids extrêmes" inchangés ont eu parfois, en cours de traitement, des prises de poids transitoires, particulièrement lorsqu'ils étaient sous hexadécadrol, ces obésités régressant rapidement sous l'influence du changement de corticoïdes et de restrictions du régime en lipides et hydrates de carbone.

b - Parmi les malades ayant pris du poids, il faut distinguer ceux qui, initialement, étaient amaigris, voire cachectiques, du fait de leur maladie et auxquels la cortisonothérapie n'a fait que restituer un poids normal, de ceux chez lesquels s'est développée une véritable obésité.

C'est ainsi que :

- sur les 39 malades ayant pris moins de 5 kg, 24 n'ont fait que reprendre leur poids initial,
- sur les 37 malades qui ont pris entre 5 et 10 kg, 20 n'ont fait que reprendre leur poids initial,
- sur les 24 malades qui ont pris plus de 10 kg, 15 n'ont fait que reprendre leur poids initial.

On peut de la sorte conclure que sur les 217 malades, 41 seulement soit 19 % d'entre eux, ont subi une prise de poids réelle qui se répartit de la façon suivante :

Prise de poids réelle au cours de la cortisonothérapie prolongée sur 217 malades.

Prise de poids	Nombre de malades	Pourcentage
Prise de poids de moins de 5 kg	15	6,9 %
Prise de poids comprise entre 5 et 10 kg	17	7,8 %
Prise de poids de plus de 10 kg	9	4,3 %

L'obésité apparaît donc comme une complication relativement rare des stéroïdes de synthèse que sont la prednisone et la triamcinolone. Son traitement consiste en la prescription d'un régime alimentaire pauvre en hydrates de carbone, en lipides et en chlorure de sodium, riche en protéines associées à la réduction de la cortisonothérapie à la plus petite dose quotidienne strictement nécessaire.

C - LE FACIES LUNAIRE "flamboyant" est noté, à des degrés divers, chez la majorité des malades. Il en est de même du comblement des fosses sus-claviculaires par des masses cellulo-adipeuses qui apparaissent fréquemment en dehors de toute surcharge pondérale excessive.

D - LES OEDEMES LOCALISES

Si les redoutables accidents, qui compliquaient les grandes rétentions hydro-salines observées lors de l'usage prolongé de la cortisone et de l'hydro-cortisone, ont actuellement disparu, il est aujourd'hui des cas où s'observent sous l'influence des stéroïdes de synthèse, indépendamment de l'obésité, des oedèmes bilatéraux, blancs, mous, indolores, localisés aux chevilles et aux pieds.

Nous en avons observé 3 cas qui ne reconnaissent pas d'origine cardiaque, rénale ou hépatique.

Ni le régime désodé, ni les diurétiques ne les ont fait disparaître. Ces oedèmes semblent traduire un état carenciel lié à l'hypercatabolisme protidique que provoque la cortisonothérapie. Ils sont en effet associés à l'amaigrissement des masses musculaires du mollet et de la cuisse.

oOo

LES DESORDRES VASCULAIRES

37 accidents vasculaires ont été observés, soit dans 13 % des cas.

Ces accidents se répartissent de la façon suivante :

- hypertension artérielle, 23 soit 8,1 % comprenant :
 - . 11 hypertensions artérielles passagères et
 - . 12 hypertensions artérielles durables.
- accidents vasculaires cérébraux : 2
- thromboses veineuses : 7
- angine de poitrine : 3
- artérite des membres inférieurs : 2

Voici à titre comparatif les complications vasculaires que nous avons relevées dans les autres statistiques de cortisonothérapie au long cours :

Auteurs	Hypertensions artérielles (pourcentage)	Phlébitos	Infarctus de M.
LOUYOT	15,3 %		
COSTE	43 % dont 31 % d'HTA passagère 12 % d'HTA durable	2	
NEUSTADT	6 %	1	
ANDERSON	2 %		
CHARPIN			1
BERTSEN	3 %		
PEARSON	11 %		
LIVINGSTONE	8,5 %	1	
VIGNON		2	
REES	0,3 %		
ROBECCHI		3	1

1 - L'hypertension artérielle

Deux groupes de faits doivent être distingués :

a - L'hypertension transitoire

Elle est la conséquence des fortes doses quotidiennes de cortisoides. Elle cède totalement à l'ajustement thérapeutique. Il en a été observé 11 cas, soit 3,9 %.

b - L'hypertension permanente

Elle a été reconnue chez 12 malades soit dans 4,2 % des cas. Il s'agit d'une hypertension artérielle :

- modérée, portant à la fois sur les chiffres de la maxima et de la minima,

Elle atteint surtout les sujets de plus de 50 ans.

Elle ne détermine pas de troubles fonctionnels.

Elle obéit en règle aux dérivés de la rauwolfia-serpentina.

5 de nos asthmatiques avaient, avant tout traitement, une tension artérielle maxima entre 20 et 23. La cortisonothérapie n'entraîne aucune élévation de ces chiffres. La constatation d'une hypertension artérielle préexistante n'est donc pas une contre-indication à l'institution d'une cortisonothérapie au long cours sauf dans le cas où cette hypertension artérielle s'accompagne d'insuffisance rénale. Il convient néanmoins chez ces malades de préférer la triamcinolone à la prednisone, de renforcer la restriction sodée et parfois de recourir aux dérivés de la rauwolfia.

2 - Les accidents vasculaires cérébraux ne semblent pas plus fréquents chez les asthmatiques, soumis à la cortisonothérapie, que chez les autres. Nous n'en avons observé que 2 cas :

- une hémiplégie par ramollissement cérébral survenu chez un sujet hypertendu de 57 ans,
- une hémorragie méningée chez une femme de 58 ans, non hypertendue.

3 - L'angine de poitrine et les thromboses coronariennes ne semblent pas non plus devoir être considérées comme des complications de la cortisonothérapie au long cours. Chez 3 malades seulement, en effet, des douleurs

d'angor sont apparues en cours de traitement : il s'agissait, dans les 3 cas, de femmes âgées respectivement de 64 ans, 71 ans et 78 ans.

ROBECCHI, étudiant le retentissement de la cortisonothérapie au long cours sur l'appareil cardio-vasculaire, note l'apparition de signes électriques d'insuffisance coronarienne dans 5 % des cas. Il conclut que, sur un coeur sain, la cortisonothérapie au long cours ne présente aucun inconvénient que, par contre, elle est capable de provoquer une aggravation des signes cliniques ou électriques d'une atteinte cardiaque antérieure.

Nous n'avons pas observé de tels faits.

4 - Les thromboses veineuses et artérielles des membres

D'aucuns ont supposé que la cortisone favorise la coagulation sanguine :

- en raccourcissant le temps de coagulation,
- en augmentant le nombre des plaquettes, la résistance capillaire,
- en élevant le taux de la prothrombine.

Les recherches systématiques faites dans le service de notre Maître le Professeur J. TURIAT ont montré que des doses moyennes de cortisone ne modifiaient aucunement les facteurs de la coagulation. De plus, l'effet thrombosant de la cortisonothérapie apparaît en clinique extrêmement rare et discutable. Sur 283 malades, il n'a été en effet observé que 2 cas d'artérite chronique oblitérante des membres inférieurs, chez 2 femmes âgées respectivement de 78 et 65 ans, et 7 cas de thromboses veineuses dont 5 développées sur des varices superficielles. Ces thromboses veineuses ont évolué vers la guérison dans des délais normaux, grâce à l'adjonction, à la cortisonothérapie, de la médication anticoagulante. Le risque de thromboses au cours de la cortisonothérapie est donc minime ; il apparaît plus grand chez les malades atteints de volumineuses varices des membres inférieurs, chez les anciens phlébitiques ainsi que chez les grabataires.

LES ACCIDENTS NEURO-PSYCHIATRIQUES

La cortisonothérapie au long cours ne paraît pas avoir de répercussions graves sur le système nerveux, ni sur le psychisme de l'asthmatique atteint d'asthme à dyspnée continue.

Parmi les 283 malades de notre série, il ne fut observé qu'un seul accident psychiatrique sérieux ayant entraîné l'interruption de la cortisonothérapie. Il s'agissait d'un homme de 65 ans qui avait eu, à l'âge de 46 ans, un syndrome dépressif qui avait nécessité un traitement dans un hôpital spécialisé. La cortisonothérapie fut entreprise en janvier 1961, à petites doses (8 mg par jour de triamcinolone). En juin 1962, le malade qui avait maigri de 6 kg se plaignait de céphalées matinales, d'une asthénie permanente, d'insomnie, de troubles de la mémoire. Cet état dépressif, majoré par des soucis professionnels et familiaux, entraîna la suspension de la cortisonothérapie en décembre 1962.

Par contre, des troubles "mineurs" ont été observés à 37 reprises soit dans 13 % des cas. Il s'agissait, dans 21 cas, de femmes et, dans 16 cas d'hommes.

Dans les descriptions de ces troubles mineurs n'entrent pas les états de nervosité accrue d'euphorie souvent bienfaisante observés avec une grande fréquence à la période initiale du traitement.

23 malades présentèrent, à des degrés divers, un état fait de fébrilité excessive à laquelle se surajoutaient, parfois, une petite note anxieuse, de l'insomnie, ainsi que chez 3 d'entre eux des céphalées violentes.

Ces incidents psychiatriques mineurs réagissent en règle remarquablement aux sédatifs habituels et surtout au bromure de calcium.

15 autres malades ont été atteints, sous cortisonothérapie, de céphalées violentes, durables et difficiles à traiter.

Enfin, sur 2 cas d'association d'asthme et d'épilepsie, l'aggravation, sous traitement, d'une comitialité préexistante, a été constatée chez l'un d'eux.

oOo

LES ACCIDENTS MUSCULAIRES

Les accidents musculaires observés au cours de la cortisonothérapie prolongée consistent en crampes musculaires et en amyotrophie.

A - Les crampes musculaires sont des incidents fréquents. Elles ont été notées chez 65 malades, soit dans 23 % des cas. Ce sont en règle des accidents de début de traitement. Les crampes intéressent les muscles de l'avant-bras, des doigts et plus souvent encore ceux du mollet et des orteils.

Elles sont spontanées, intenses, brèves, surviennent la nuit ; elles disparaissent spontanément en 3 à 4 semaines. Ce sont essentiellement les dérivés fluorés de la cortisone, notamment la triamcinolone, qui les provoquent.

B - Les amyotrophies observées au cours de la cortisonothérapie, revêtent deux aspects principaux :

- 1 - Les amyotrophies localisées,
- 2 - les amyotrophies diffuses.

1 - Les amyotrophies localisées

Ce sont des complications rares mais sévères. Leur connaissance est relativement récente ; leur fréquence est peut-être mésestimée ; certaines formes frustes pouvant facilement passer inaperçues. Nous en avons observé chez 4 malades, soit dans un pourcentage de 1,4 % des cas. Voici, en quelques lignes, un résumé de nos 4 observations :

a - ROS L., femme de 48 ans, soumise à une cortisonothérapie discontinuée avant d'être suivie dans le service ; après plusieurs mois de triamcinolone à petites doses, apparaît une amyotrophie des muscles des ceintures scapulaires et des membres inférieurs.

- 59 -

b - MIR ... J., homme de 66 ans :

La triamcinolone est débutée en juin 1960 ; 2 mois plus tard apparaissent des crampes dans les mollets ; en janvier 1961, le malade éprouve de la difficulté à monter les escaliers, à passer de la position accroupie à la position debout ; une amyotrophie quadricipitale bilatérale est alors notée ; la triamcinolone est remplacée par la prednisone et les phénomènes régressent ; une tentative de reprise de la triamcinolone est marquée par une reprise de l'amyotrophie quadricipitale.

c - FIL ... R., femme de 56 ans qui, après 10 mois d'hydrocortisone, aux doses de 40 mg par jour, développa un aspect cushingoïde du faciès avec accumulation de graisse au niveau de la nuque et amyotrophie musculaire des membres inférieurs.

d - SCH ... R., homme de 59 ans :

Il s'agissait d'un homme atteint d'asthme à dyspnée continue particulièrement sévère, nécessitant des doses quotidiennes de prednisone et de triamcinolone oscillant entre 3 et 4 comprimés par jour. Après 15 mois de traitement (8 mois de prednisone puis 7 mois de triamcinolone), le malade accuse :

- d'une part quelques crampes au niveau des muscles des membres inférieurs,

- d'autre part une asthénie musculaire dans le même territoire l'empêchant de monter les escaliers, lui interdisant toute marche prolongée. A l'examen, on note un faciès cushingoïde très typique et une amyotrophie marquée au niveau des muscles fessiers, quadricipitaux et des mollets. L'examen neurologique est normal. La triamcinolone est alors remplacée par la prednisone ; un mois plus tard l'amyotrophie a entièrement disparu et la prednisone a pu être poursuivie par la suite sans incidents.

Ces amyotrophies localisées surviennent progressivement, après plusieurs mois de cortisonothérapie. La nature du dérivé cortisonique utilisé joue un rôle important dans leur apparition ; la triamcinolone est en effet le corticoïde le plus capable de provoquer de tels désordres musculaires et ceci même pour des doses quotidiennes faibles.

cette régression est lente et, dans certains cas, comme nous avons pu l'observer, elle peut demander plusieurs mois.

Les amyotrophies localisées représentent donc une complication sévère, mais rare, de la cortisonothérapie au long cours.

Leur pathogénie reste encore obscure ; faire des accidents musculaires de la cortisonothérapie, des manifestations de déperdition potassique, apparaît une explication peu valable. Tous nos malades, en effet, avaient un taux de potassium plasmatique normal ; ils prenaient de plus, régulièrement, en même temps que leur corticoïde, du chlorure de potassium.

Les deux hypothèses les plus probables sont celles qui font intervenir :

- d'une part, le catabolisme protéique exagéré au niveau de la fibre musculaire, l'amyotrophie partageant ainsi la pathogénie de l'ostéoporose et des vergetures.

- d'autre part, l'action directe, encore mal précisée, de la cortisone sur la fibre musculaire.

2 - Les amyotrophies diffuses

Elles ont été observées chez 6 de nos malades, soit dans un pourcentage de 2,1 %.

Il s'agissait, dans tous les cas, de malades prenant de la triamcinolone et ayant considérablement maigri ; la perte de poids atteignait, dans un cas, 12 kg.

Ces amyotrophies diffuses s'intègrent donc dans un tableau d'amaigrissement généralisé, portant à la fois sur les tissus sous-cutanés et sur l'ensemble des muscles squelettiques. Elles ont coïncidé dans 4 de nos cas avec des oedèmes blancs, mous et indolores localisés aux membres inférieurs.

LES INCIDENTS ET ACCIDENTS DIGESTIFS

Les ulcères gastro-duodénaux

L'apparition ou le réveil d'un ulcère gastro-duodéal, représente une des complications majeures de la cortisonothérapie. Celle-ci paraît en effet capable à la fois de provoquer la réactivation d'un ulcère ancien et de créer de toutes pièces des ulcérations gastro-duodénales.

Sur un total de 283 malades sous cortisonothérapie instaurée depuis plus d'une année, nous avons observé l'apparition d'un ulcère gastro-duodéal dans 10 cas :

- 6 ulcères de la petite courbure gastrique,
- 4 ulcères du bulbe duodéal,

ce qui donne un pourcentage de 3,5 %.

Voici le résumé succinct de ces 10 observations :

a - ECA X., homme de 62 ans, sans antécédent digestif :

Asthme à dyspnée continue, sévère, associé à une hémochromatose ; après un an de traitement comprenant 15 à 20 mg de cortancyl par jour, apparaîtrait un syndrome douloureux fait de violentes brûlures épigastriques survenant 3 à 4 heures après les repas. La radio, montre une niche de la portion verticale de la petite courbure ; le traitement corticothérapique est alors arrêté. La disparition totale de la niche est obtenue après 2 mois de traitement anti-ulcéreux.

b - DUR ... D., homme de 50 ans, sans antécédent digestif :

Après 3 ans 1/2 de traitement, comprenant d'abord 10 à 15 mg de cortancyl par jour puis 8 à 12 mg de triamcinolone, apparaissent brutalement

de violentes crampes épigastriques accompagnées de vomissements. Les radiographies gastriques sont alors normales.

Un traitement antispasmodique amène une régression rapide et totale des symptômes.

Un an plus tard, soit 4 ans 1/2 après le début de l'institution de la corticothérapie, apparaissent des douleurs épigastriques à distance des repas, calmées par l'alimentation, et la radio, met en évidence une niche de l'angle de la petite courbure.

5 mois plus tard celle-ci a entièrement disparu sous l'effet du traitement anti-ulcéreux et sans que la corticothérapie ait été interrompue.

c - RUB ... F., femme de 57 ans, sans antécédent digestif :

Une radio gastrique faite lors de l'institution du traitement était normale.

Après 5 ans et 3 mois de traitement, ayant comporté d'abord du cortancyl aux doses de 10 à 15 mg par jour, puis de la triamcinolone aux doses de 4 à 8 mg par jour, apparaissent des douleurs épigastriques à distance des repas et la radio objective une déformation ulcéreuse du bulbe duodénal.

La cortisonothérapie est alors arrêtée.

d - MEN ... G., homme de 59 ans, sans antécédent digestif :

Après 3 ans de cortisonothérapie, comportant 10 à 15 mg de cortancyl par jour et à l'occasion d'un syndrome douloureux mal précisé, on découvre, à l'hôpital St. Joseph, un ulcère du bulbe duodénal ; le malade refuse l'hospitalisation et est perdu de vue.

e - QUE ... E., femme de 57 ans, sans antécédent digestif.

Après 7 ans de cortisonothérapie, aux doses de 10 à 15 mg de cortancyl puis de 8 à 12 mg de triamcinolone, et alors qu'aucun symptôme n'avait attiré l'attention sur l'estomac, la malade est opérée en urgence à Clermond-Ferrand pour une perforation d'ulcère. Compte-rendu opératoire : perforation à l'emporte-pièce, siégeant à la partie postérieure de la grande courbure dans sa région horizontale.

Interruption du traitement cortisonothérapique.

f - MOL ... S., homme de 49 ans :

Antécédents d'ulcère duodéal découvert 3 ans plus tôt, traité régulièrement tous les 6 mois par protéinothérapie et bismuth.

Après 2 mois de triamcinolone, aux doses de 8 mg par jour, apparition de brûlures épigastriques survenant dès l'ingestion du corticoïde.

A la radio, déformation ulcéreuse du bulbe duodéal.

Un traitement symptomatique, banal, amène rapidement la disparition de ces brûlures, sans qu'il soit besoin d'interrompre la cortisonothérapie.

g - FER C., homme de 49 ans, sans antécédent digestif :

La radiographie de l'estomac, faite au début du traitement est normale.

Après 6 mois de traitement par la prednisone aux doses de 10 à 15 mg par jour, apparaît un syndrome douloureux post-prandial tardif, surtout net après le repas du soir, fait de crampes épigastriques accompagnées parfois de vomissements.

Sur la radio, il existe une niche de la petite courbure dans sa région antrale.

Sous l'influence du traitement anti-ulcéreux, et sans interruption de la cortisonothérapie, le syndrome douloureux disparaît en 10 jours, la niche en 1 mois.

h - MET ... A., homme de 50 ans :

Ce malade avait eu auparavant un ulcère de la portion verticale de la petite courbure et, avant toute cortisonothérapie, accusait de façon intermittente quelques crampes épigastriques.

Après 10 mois de traitement, aux doses de 4 à 8 mg de triamcinolone par jour et sans que soit notée une accentuation des signes fonctionnels gastriques, la radio met en évidence une niche de la portion sus-angulaire de la petite courbure.

Sous l'influence du traitement anti-ulcéreux, et sans que la cortisonothérapie soit interrompue, les signes fonctionnels disparaissent en quelques jours et la niche en un mois et demi.

i - Mme G., 64 ans :

Asthme ancien de l'enfance, devenu un asthme à dyspnée continue à la ménopause (52 ans). Pas d'antécédents digestifs faisant supposer la présence d'un ulcère gastro-duodéal.

Après 6 ans de cortisonothérapie continue, d'abord par la prednisone puis par la triamcinolone à raison de 4 à 6 mg par jour, apparition d'un syndrome de sténose pylorique que la radiologie objective comme étant la conséquence vraisemblable d'un ulcère calleux du pylore.

La médication cortisonique est interrompue tandis que la malade est admise dans une maison de santé chirurgicale. Une semaine après la suspension de la cortisonothérapie, la déclaration d'une violente crise d'asthme entraîne l'administration intempestive, par voie parentérale, d'opiacés et d'antihistaminiques de synthèse. Il s'en suit un collapsus irréversible qui provoque la mort.

j - SAI ... J., homme de 65 ans, sans antécédent digestif.

Asthmatique depuis l'âge de 35 ans, traité par cortisonothérapie ininterrompue depuis 3 ans aux doses quotidiennes de 10 à 15 mg de prednisone puis de 8 à 12 mg de triamcinolone.

A l'occasion de vagues douleurs épigastriques, on découvre un ulcus du bulbe duodéal ; le malade est mis sous traitement anti-ulcéreux en décembre 1962 ; le recul manque pour juger l'évolution.

Ainsi donc, sur les 283 malades traités par une cortisonothérapie ininterrompue qui a, dans tous les cas, duré plus d'une année, nous avons observé :

- 2 réveils évolutifs d'ulcères anciens et
- 8 ulcérations qui semblent avoir été créées de toute pièce par le traitement.

Ajoutons que chez deux malades, décédés tous les deux dans un grand tableau d'insuffisance ventriculaire droite irréversible, la vérification anatomique a montré l'existence d'ulcérations multiples de la muqueuse stomacale qui ne s'étaient traduites par aucune manifestation clinique.

CARACTERES DE L'ULCERE CORTISONIQUE

I - LA FREQUENCE

L'évaluation statistique de la fréquence des ulcères gastro-duodénaux déclarés sous cortisonothérapie, varie de façon importante selon les publications. Il faut tenir compte, pour l'interpréter, de plusieurs facteurs :

1 - 2 grands groupes de statistiques dominant les autres :

- un premier groupe concerne l'asthme à dyspnée continue,
- un second groupe, la polyarthrite chronique évolutive (rhumatoïd arthritis des auteurs anglo-saxons).

L'ulcère gastro-duodénal ne se rencontre pas avec la même fréquence au cours de ces deux affections. On admet en effet que, chez les sujets atteints de polyarthrite chronique évolutive non traités par la cortisonothérapie, l'ulcère est présent selon les statistiques dans 4,5 à 6,8% des cas, tandis qu'il est plus rarement noté au cours de l'asthme.

2 - La fréquence de l'ulcère gastro-duodénal, développé sous cortisonothérapie, varie également suivant la façon dont sont étudiés les malades:

- certains auteurs soumettent leurs sujets à des examens radiographiques systématiques, qu'il y ait ou non un syndrome douloureux,
- d'autres ne le font que lorsqu'apparaît un ensemble de symptômes évoquant une lésion gastrique.

Il est évident, connaissant la latence fréquente des ulcères stéroïdiens, que les premiers obtiennent un pourcentage plus élevé que les seconds.

3 - La notion de cortisonothérapie prolongée varie aussi selon les statistiques. Nous l'avons fixée à toute cortisonothérapie dépassant un an,

mais d'aucuns l'appliquent à toute cortisonothérapie dépassant un mois, 3 mois, 6 mois pour d'autres.

Tout ceci rend difficilement comparable les différentes statistiques rapportées dans les tableaux suivants :

- le tableau n°1 reproduit le pourcentage d'ulcères gastro-duodénaux observés au cours de la cortisonothérapie prolongée des polyarthrites chroniques évolutives et des collagénoses.

- le tableau n° 2 reproduit le pourcentage des ulcères gastro-duodénaux observés au cours de la cortisonothérapie prolongée de l'asthme à dyspnée continue.

- enfin, dans le tableau n° 3, sont résumées les circonstances de découverte, les principaux caractères cliniques et évolutifs des ulcères gastro-duodénaux apparus dans la statistique de notre maître le Professeur J. TURIAF.

Pourcentage des ulcères gastro-duodénaux apparus sous
corticothérapie prolongée (PCE, collagénoses)

Tableau n° 1

Auteurs	Nombre de malades	Nombre d'ulcères	Pourcentage
NEUSTADT	65	6	9 %
VIGNON	55	6	10 %
SAVAGE	91	12	13,1 %
LAYANI	120	5	4,1 %
de SEZE	416	7	1,7 %
COSTE	100	6	6 %
KERN	169	21	12,5 %
COHEN	132	1	0,7 %
STOLZER	156	7	4,5 %
MORTON	94	6	6,4 %
HILBISH	49	12	24 %
FREIBERGER	114	35	31 %
FALLET	45 (PCE - collag.)	3	6,6 %
BULGRIN	63 (collagénoses)	17	27 %
BERTSEN	183		19 %
VIRKUNNEN	19	3	16 %

Tableau des ulcères gastro-duodénaux apparus sous corticothérapie prolongée

Asthmes à dyspnée continue

Tableau n° 2

Auteurs	Nbre de malades traités	Durée du traitement	Nbre d'ulcères	%	Siège	Sexe	Durée Tt avant ap- parition ulcère	Doses moyennes/ 24 h C=cortan cyl T=triam- ci
PHEAR	50	3 mois à 5 ans 1/2	0					
PEARSON	36	+ de 6 mois	0					≤15 mgC
SOMMER	13	15 mois à 3 ans	2	15,4	Duodé- num	F H	5 mois 3 ans 1/2	15mg C
REES	317	4 mois à 7 ans	6	1,9	4 duod. 2 gast.		non pré- cisée	≤10mg C
BALDWIN	48	1 an à 9 ans	0					10mg C 7mg T
DUCHAIINE	30	25 mois à 65 mois	0					10 à 15 mg C
LIVINGSTONE	71	2 ans à 6 ans	1	1,4	gastri- que	F	non pré- cisée	7,5 à 12,5 mg C
CHARPIN	45	+ d'1 an	0					≤15mg C
ARNOLDSON	144	8 mois à 6 ans	21	14,6	6 duod. 15 gast	13F 8H		≤10mg C
ANDERSON	48	8 ans	2	4	gastr.		3 et 5 ans 1/2	10mg C
TURIAF	283	1 an à 10 ans	10	3,5	6 gas. 4 duod.			

Principaux caractères cliniques et évolutifs des ulcères gastro-duodénaux
apparus sous corticothérapie prolongée

10 sur 283, 3,5 %

Tableau n° 3

Asthme à dyspnée continue. - Service du Professeur J. TURIAF

Noms malades	Sexe	Age	ant. ul.	Durée Tt avant ap- parition ulcère	Doses moyennes 24h (x)	Symptoma- tologie	Siège de l'ulcère	Com- pli- ca- tio- ns	Evolu- tion
MET..	H	50	+	10 mois	4 à 8 mg T	syndrome ulcéreux	portion sus-angul. P.C.		guérison sans int Tt en 1 mois 1/2
MOL...	H	49	+	2 mois	8 à 12 mg T	brûlures	bulbe duo- dénal		cédation sans int. du Tt
FER...	H	49	0	6 mois	10 à 15 mg C	syndrome ulcéreux	P.C. antrale		régression en 1 mois de l'image Rx, pas d'interTt
C...	F	64	0	6 ans	1 à 2 c.	0	pylore		interrup. du Tt
ECA..	H	62	0	1 an	15 à 20 mg C	syndrome ulcéreux	port.vert. P.C.		arrêt du traitmt
DUR..	H	50	0	4 ans 1/2	2 à 3 c.	syndrome ulcéreux	angle P.C.		disp.de la niche en 5 mois, pas d' arrêt de Tt
RUB..	F	57	0	5 ans + 3 mois	2 c.	syndrome ulcéreux	B duodé- nal		Arrêt du Trt.
MEN..	H	59	0	3 ans	2 à 3 c.	crampes	B. duodé- nal		perdu de vue
QUA..	F	57	0	7 ans	2 à 3 c.	0	port.horiz. G.C.	perf + hémat	arrêt du Trt.
SAI..	H	65	0	3 ans		brûlures	B.duod.		Recul ins- uffisant

* les posologies quotidiennes sont exprimées en mg et suivies de l'indication du dérivé corticoïde quand celui-ci a été le seul utilisé, en comprimés quand le malade a été soumis à plusieurs dérivés corticoïdes.

II - LE TERRAIN

a - La notion d'antécédents ulcéreux, chez les malades atteints d'ulcères gastro-duodénaux sous cortisonothérapie, est retrouvée avec une fréquence qui varie aussi selon les diverses statistiques :

- 2 cas sur 10 dans la nôtre,
- 6 cas sur 21 pour Arnoldson,
- 2 cas sur 7 pour de Sèze, les 5 autres se plaignant de gastralgies fréquentes avant toute cortisonothérapie.

Notons toutefois que chez trois autres de nos malades, il existait des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux ; la cortisonothérapie instituée en raison de la gravité de l'asthme ne provoqua aucun réveil évolutif de l'ulcère.

Ainsi donc, sur 5 malades qui avaient des antécédents ulcéreux indiscutables, la cortisonothérapie ne provoque une poussée évolutive que chez 2 d'entre eux ; on peut donc dire que l'existence d'antécédents d'ulcères gastro-duodénaux n'est pas une contre-indication formelle à l'instauration de la cortisonothérapie lorsque celle-ci s'avère indispensable, à condition que ces malades soient soumis, en cours de traitement, à une surveillance vigilante et à des contrôles radiologiques gastriques répétés.

b - Le sexe : Il est habituel d'insister sur le pourcentage relatif plus élevé des ulcères stéroïdiens chez la femme, ce qui en ferait un caractère distinctif de l'ulcère gastro-duodénal habituel, maladie essentiellement masculine.

Les résultats de notre statistique tendraient à infirmer cette notion, l'ulcère stéroïdien étant apparu respectivement chez 7 hommes et 3 femmes.

III - LA SYMPTOMATOLOGIE

Elle n'est pas univoque :

- tantôt l'ulcère stéroïdien se révèle par un tableau clinique semblable au syndrome douloureux de l'ulcère gastro-duodénal habituel ; ce fut le cas chez 5 de nos malades.

- tantôt il ne se traduit que par une symptomatologie beaucoup plus vague, faite de brûlures survenant immédiatement après ingestion du cortisonique, ou de vagues douleurs épigastriques, 3 cas sur 10.

- tantôt enfin, la latence clinique est totale et l'ulcère n'est découvert qu'à l'occasion d'une complication ouvrant la scène clinique de façon dramatique, perforation ou hémorragie digestive. Sur nos 283 malades, une seule perforation d'ulcère fut observée chez une femme, après 7 ans de traitement ; il n'y eut de même qu'une seule complication hémorragique révélatrice.

La perforation gastro-duodénale peut avoir une symptomatologie tantôt nette, mais retardée, la contracture n'apparaissant que plusieurs heures après le début ; tantôt discrète, la douleur et la défense abdominales étant modérées et faisant ainsi errer le diagnostic.

La latence clinique de l'ulcère stéroïdien est un des points sur lequel insiste la majorité des auteurs. Elle explique, pour eux, la fréquence avec laquelle l'ulcère stéroïdien est une découverte d'examen radiologique systématique. C'est ainsi qu'ARNOLDSON, sur 21 ulcères, en découvre 9 par un examen systématique. REES met en évidence les 6 ulcères de sa statistique de cette manière.

Au cours des polyarthrites chroniques évolutives traitées par cortisonothérapie prolongée, les pourcentages les plus élevés d'ulcères gastro-duodénaux sont retrouvés dans les statistiques d'auteurs soumettant leurs malades à des examens radiologiques systématiques.

Nous n'avons pas pu confirmer cette notion puisque sur 72 radiographies faites, soit de façon systématique, soit à l'occasion de crampes ou de brûlures épigastriques, 66 se révélèrent normales, 3 seulement montrant une irrégularité du bulbe duodénal sans qu'on puisse parler d'ulcères.

Certains opposent :

- l'ulcère ancien réveillé par la cortisonothérapie et dont la poussée se traduit toujours par un syndrome douloureux clinique, survenant peu de temps après l'institution du traitement, et

- l'ulcère stéroïdien créé de toute pièce par la cortisonothérapie qui est souvent latent et qui survient après un temps de traitement plus long.

On a tenté d'expliquer l'absence de symptomatologie douloureuse, qu'on rencontre parfois au cours de l'ulcère stéroïdien, par l'augmentation du seuil douloureux et la diminution de l'inflammation péri-ulcéreuse que provoquerait la cortisonothérapie.

En fait, l'explication de cette latence clinique reste incertaine.

IV - LE SIEGE

L'ulcère stéroïdien est essentiellement un ulcère gastrique, ce qui l'oppose donc à l'ulcère habituel dont la localisation la plus fréquente est le bulbe duodénal ; c'est ainsi que sur nos 10 ulcères, 6 étaient des ulcères gastriques et 4 des ulcères du bulbe duodénal.

Sur les 21 cas d'Arnoldson, 15 étaient gastriques et 6 duodénaux.

Bulgrin, sur 17 ulcères observés au cours de collagénoses soumises à la cortisonothérapie, en trouve 10 gastriques.

Gedda, sur 13 ulcères, en trouve 10 siégeant au niveau de l'estomac.

Coste, sur 6 ulcères, en trouve 5 gastriques.

A l'opposé, Rees, sur 6 ulcères, en trouve 4 duodénaux et 2 gastriques.

Au niveau de l'estomac, la localisation la plus fréquente de l'ulcère stéroïdien serait la région antrale ; seuls 2 de nos malades avaient un ulcère de cette région.

V - CONDITIONS DE SURVENUE DES ULCERES STEROIDIENS

a - Influence de la dose

Elle ne nous semble pas être un facteur fondamental dans l'apparition de l'ulcère stéroïdien ; en effet, parmi les malades qui développèrent un ulcère, un seul recevait des doses de cortisoniques élevées (15 à 20 mg de prednisone par jour) ; tous les autres avaient des doses quotidiennes comprises entre 10 à 15 mg de prednisone et 8 à 12 mg de triamcinolone, parfois moins.

Nous avons vu dans la première partie de ce travail que chez 50 malades sur 283, les doses de cortisoniques nécessaires au contrôle de l'asthme,

étaient des doses supérieures à 15 mg de prednisone et à 12 mg de triamcinolone par 24 heures.

Tous ces malades subirent ce traitement pendant plus d'un an et seul l'un d'entre eux fut atteint d'ulcère. Encore faut-il souligner que ce malade avait, en plus de l'asthme, une hémochromatose, affection où l'ulcère gastro-duodénal apparaît relativement fréquent.

Le tableau n° 2 montre également que les ulcères gastro-duodénaux apparus au cours d'asthmes traités par une cortisonothérapie prolongée sont survenus, dans la quasi totalité des cas, chez des malades qui recevaient de faibles doses de corticoïdes ; sur les 6 malades de COSTE qui eurent un ulcère gastro-duodénal, seul un malade prenait plus de 15 mg de prednisone par jour.

A l'opposé, certains auteurs font jouer un rôle important à la dose quotidienne de corticoïdes dans l'apparition de l'ulcère stéroïdien (Boland, Bunim, Kern).

Très démonstrative est effectivement la statistique de Bulgrin qui, étudiant 63 malades atteints pour la plupart de LEAD et soumis à des doses massives de cortisoniques (40 à 60 mg de cortancyl par jour), voit apparaître 17 ulcères gastro-duodénaux (27 %).

Seules, en effet, de telles statistiques utilisant des doses de corticoïdes massives quotidiennes, très supérieures aux doses habituelles, permettraient de juger avec exactitude l'influence de la dose journalière sur l'apparition des ulcères stéroïdiens.

b - Influence de la durée du traitement

L'ulcère stéroïdien peut survenir à n'importe quel moment d'un traitement cortisonique prolongé ; c'est ce qui ressort de l'étude de nos malades :

- 4 ulcères sont apparus dans la première année du traitement, les
- 6 autres respectivement après 3 ans (2), 4 ans 1/2, 5 ans et 3 mois, 6 ans, 7 ans de traitement.

Il n'y a donc ni date de prédilection pour le développement d'un ulcère gastro-duodénal au cours de la cortisonothérapie, ni durée limite

au delà de laquelle le risque d'apparition d'un ulcère n'existe plus. La possibilité de voir se développer un ulcère dans les premières semaines, voire les premiers jours, du traitement corticoïde est un point important à connaître. C'est ainsi qu'Arnoldson, sur 21 ulcères, en voit apparaître 12 au cours de la première année de traitement.

Nous avons également constaté, chez 2 asthmatiques non inclus dans cette étude, l'apparition d'un ulcère gastro-duodénal après 5 jours de cortancyl pour l'un, un mois pour l'autre.

a - BER ... A., homme de 33 ans, sans antécédent digestif :

Après 5 jours de traitement et à l'occasion d'un syndrome douloureux, on découvre un ulcère du bulbe.

b - BRU ... B., femme de 53 ans, sans antécédent digestif :

Décès brutal par hématomèse foudroyante au bout d'un mois de traitement par le cortancyl, aux doses de 10 à 15 mg par jour.

La vérification anatomique montre qu'il s'agit d'un ulcère perforé dans le pancréas.

A noter : une latence clinique totale et sur les radiographies gastriques faites un mois avant la mort, aucune image d'ulcère.

c - La nature du corticoïde

La nature du corticoïde responsable est souvent difficile à affirmer, la plupart de nos malades ayant reçu plusieurs dérivés cortisoniques, alternativement ou successivement ; deux de nos malades, qui avaient des antécédents ulcéreux, virent réapparaître leur ulcère après respectivement deux mois et 10 mois de triamcinolone, sans adjonction d'autres dérivés corticoïdes ; deux autres développèrent un ulcère après 6 mois et un an de cortancyl ; les autres reçurent alternativement plusieurs dérivés cortisoniques.

En se basant sur ces faits, il apparaît difficile de savoir quel est, de la triamcinolone et de la prednisone, le corticoïde le plus ulcérogène.

VI - L'EVOLUTION DE L'ULCERE STEROIDIEN

Sur nos 10 malades, il y eut :

- 1 décès non imputable à la lésion digestive,
- 1 malade perdu de vue,
- 1 autre chez lequel un recul suffisant manque pour juger

l'évolution,

- 3 fois le traitement cortisonique fut interrompu,
- 4 fois l'ulcère évolua vers la guérison malgré la poursuite,

aux mêmes doses, de la cortisonothérapie, grâce à l'adjonction d'un traitement anti-ulcéreux banal.

Les délais de disparition de l'image radiologique gastrique furent de un mois, un mois et demi, 5 mois.

Ces délais de guérison, excepté pour le dernier cas, sont ceux habituellement observés au cours de l'ulcère gastro-duodénal commun. La notion de guérison habituelle de l'ulcère stéroïdien est également retrouvée dans les cas de Bulgrin où, sur 15 ulcères, 12 cicatrisèrent en 5 à 12 mois, la corticothérapie étant poursuivie mais à des doses plus faibles ; 2 seulement évoluèrent par la suite vers la récurrence. Les délais de guérison sont donc ici beaucoup plus longs.

A l'opposé, la plupart des 21 ulcères d'Arnoldson cicatrisèrent en 3 semaines environ, la cessation ou l'interruption du traitement n'ayant été que rarement exigée.

On peut donc dire que dans l'asthme à dyspnée continue, où la cortisonothérapie s'avère indispensable, l'apparition d'un ulcère stéroïdien ne doit pas faire interrompre le traitement, la cortisonothérapie étant poursuivie en association à un traitement anti-ulcéreux et sous surveillance médicale très stricte.

VII - ANATOMIE-PATHOLOGIE

Sur le plan de l'anatomie-pathologie, on peut observer au cours de la cortisonothérapie :

a - des ulcérations chroniques, semblables à celles que réalise l'ulcère spontané et qui s'accompagne de sclérose importante, ces images

s'observant surtout dans les cas de réactivation d'ulcères duodénaux pré-existants au traitement.

b - des lésions de gastrite ulcéreuse ou de gastrite atrophique.

c - des ulcérations aiguës, soit à type d'infarctus hémorragique, soit d'ulcérations perforatives à l'emporte-pièce ne s'accompagnant pas de réactions inflammatoires ni de réactions péritonéales.

L'examen microscopique montre surtout des lésions de nécrose massive, la réaction inflammatoire étant négligeable.

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer l'ulcère stéroïdien :

1 - Ce n'est pas le contact direct du corticoïde avec la muqueuse gastrique qui doit être considéré comme responsable des lésions locales.

2 - L'hypersécrétion gastrique a été incriminée au cours des traitements corticoïdes mais sans preuves bien assurées. Le rôle qu'elle joue dans le réveil d'ulcères duodénaux anciens ne paraît être de toute façon qu'un rôle favorisant incertain de l'extension des lésions gastriques.

3 - Par contre, l'amoindrissement de la sécrétion du mucus gastrique, agent protecteur de la muqueuse, possède certainement une action importante dans le développement des ulcérations gastriques provoquées par la cortisonothérapie.

Ceci a été démontré chez le rat par J. TURIAF, G. et Mme G. Basset : Les dérivés cortisoniques injectés par voie parentérale inhibent la sécrétion des glandes à mucus de l'estomac, ce fait étant à rapprocher de l'inhibition par la cortisone de la sécrétion du mucus bronchique.

4 - Enfin, l'existence d'un trouble vasculaire d'ordre fonctionnel, créé par la cortisonothérapie et marqué surtout par une vaso-dilatation, est mieux démontré. Il interviendrait dans la diminution de la résistance pariétale gastrique au même titre que la diminution de la sécrétion du mucus et que l'action anti-inflammatoire de la cortisone, les troubles vasculaires jouant le rôle majeur dans la genèse des hémorragies, sans défaut pariétal, gastrique.

LES AUTRES COMPLICATIONS DIGESTIVES

En plus des ulcérations gastro-duodénales, nous avons observé, sur nos 283 malades :

a - 8 hémorragies digestives qui se répartissent ainsi :

. 6 rectorragies de faible abondance, dont 3 étaient d'origine hémorroïdaire,

. 1 maeléna d'abondance moyenne et pour lequel toutes les investigations étiologiques se sont révélées négatives,

. 1 hématoméso chez une malade éthylique et porteuse d'une hernie hiatale.

A propos des hémorragies digestives survenues au cours de la cortisonothérapie et qui apparaissent inexpliquées, il importe de rappeler que la cortisonothérapie est susceptible de créer des lésions de gastrite hémorragique invisible sur les radiographies, si bien que la négativité de l'examen radiologique de l'estomac, au cours d'une hémorragie digestive, ne permet pas de conclure à l'intégrité gastrique.

b - Une rectite ulcéreuse :

Par contre nous n'avons jamais observé d'inflammation ou de perforation d'une diverticulose colique (Fein, Guénin, Ch. Debray).

c - Les accidents digestifs mineurs, à type de crampes ou de brûlures épigastriques, nous sont apparus extrêmement fréquents : Sur nos 283 malades 71, soit 25 %, accusaient des gastralgies survenant en règle dès l'ingestion du dérivé corticoïde. L'apparition de tels troubles est habituelle dans les premiers mois ou les premières semaines du traitement ; leur disparition s'obtient aisément par une médication symptomatique.

Ces désordres sont rencontrés avec une grande fréquence par la plupart des auteurs (Gedda : 54,4 % - Stolzer : 48 % - Coste : 29 %).

d - On a récemment insisté sur la possibilité de pancréatite aiguë créée par la cortisonothérapie.

Nelp en rapporte 6 observations, chez des malades soumis à la cortisonothérapie pendant une durée allant de 12 jours à 13 mois. Le diagnostic ne fut fait cliniquement qu'une fois :

opératoirement 3 fois, à
l'autopsie 2 fois.

Aucun de ces malades n'avaient d'antécédents pancréatiques ni de lésions gastriques, duodénales ou biliaires, susceptibles d'expliquer l'apparition d'une pancréatite aiguë.

Aucun n'avait d'obstruction des canaux pancréatiques.

Après avoir insisté sur la difficulté du diagnostic, l'auteur pense que la cortisonothérapie provoque un épaissement des sécrétions pancréatiques aboutissant à une obstruction des canaux collecteurs des acini, à la distension de ces derniers, comme ceci a été observé chez l'animal.

Carone trouve, à l'autopsie de 16 malades qui avaient reçu de l'ACTH ou des corticoïdes, des lésions de nécrose pancréatique focale.

Enfin, Rifkind note que le taux des amylases sériques est légèrement, mais de façon significative, plus élevé chez les malades soumis à la cortisonothérapie que chez les autres.

Parfois il nous est arrivé d'évoquer un diagnostic de pancréatite aiguë lorsqu'au cours de la cortisonothérapie un malade se plaignait de violentes douleurs épigastriques accompagnées de vomissements et que la radiographie de l'estomac fut normale ; jamais nous n'avons eu de confirmation biologique de ce diagnostic et de plus l'évolution de ces symptômes a toujours été rapidement résolutive.

Par ailleurs, chez 25 malades qui ne se plaignaient d'aucun symptôme digestif, nous avons pratiqué un dosage de l'amylasémie qui s'est révélé chaque fois normal. Ces constatations permettent de penser que la sécrétion externe du pancréas paraît peu affectée par la cortisonothérapie.

LES COMPLICATIONS OSSEUSES

Rappel physio-pathologique

Les corticoïdes provoquent :

a - une inhibition de l'ostéogénèse par aplasie des ostéoblastes, cellules ostéo-formatrices chargées d'élaborer le tissu ostéoïde. Les phosphatases alcalines étant le reflet de l'activité ostéoblastique, la corticothérapie va donc entraîner leur abaissement.

b - Un catabolisme protéique accru avec bilan azoté négatif. L'absence de tissu ostéoïde ne permet plus au calcium et au phosphore de se fixer sur le squelette d'où une élimination exagérée du calcium urinaire et un bilan calcique négatif.

c - Une inhibition de l'absorption du calcium au niveau du tube digestif, provoquant une augmentation du calcium fécal.

d - Une inhibition de la réabsorption tubulaire du phosphore expliquant l'augmentation de la phosphaturie et la diminution de la phosphorémie.

Les études faites avec le Ca_{45} (LICHTWITZ) ont montré que les corticoïdes provoquent à la fois un ralentissement de l'ostéogénèse et de l'ostéolyse.

Lorsque le ralentissement intéresse de façon équivalente ces 2 processus, il n'y a pas de déminéralisation osseuse et c'est ainsi que s'expliquerait l'absence de toute décalcification chez un grand nombre de sujets soumis à une cortisonothérapie prolongée, mais quand l'absorption intestinale du calcium est fortement diminuée, l'hypocalcémie qui en résulte stimule les parathyroïdes et l'ostéolyse l'emporte sur l'ostéogénèse.

C'est ainsi que s'expliqueraient l'ostéoporose et les syndromes mixtes ostéoporo-malaciques provoqués par la cortisonothérapie prolongée. Les biopsies osseuses ont en effet montré la présence, à côté de travées osseuses rares et atrophiées (ostéoporose vraie), d'une trame organique non minéralisée comprenant du tissu ostéoïde avec de nombreux ostéoblastes.

La physio-pathologie permet ainsi d'expliquer les trois éventualités qui peuvent être rencontrées au cours de la cortisonothérapie :

- 1 - absence de modifications osseuses,
- 2 - syndrome ostéoporotique pur,
- 3 - syndrome mixte ostéoporo-malacique.

1 - Les tassements osseux et les fractures spontanées représentent une des complications les plus inquiétantes et les plus fréquentes de la cortisonothérapie au long cours.

Ils surviennent sur des os fortement déminéralisés, parfois à l'occasion d'un traumatisme minime, parfois spontanément. Sur 283 malades, nous en avons observé 12, auxquels il faut ajouter 3 nécrobioses aseptiques de têtes fémorales, le pourcentage d'accidents osseux majeurs est donc de 5,3%.

A - Résumé succinct des observations :

1 - MET ... A., homme de 53 ans :

Après un an et 9 mois de triamcinolone, aux doses de 4 à 8 mg par jour, le malade se plaint de douleurs au niveau des deux cuisses, ne dépassant pas les genoux, n'irradiant pas dans les lombes ; douleurs permanentes existant même au repos mais fortement exagérées par la marche ; celle-ci devient plus en plus difficile et n'est possible que les jambes écartées.

A l'examen, les mouvements des hanches sont limités, surtout l'abduction ; la radiographie montre une nécrobiose aseptique des têtes fémorales, le bassin est de plus fortement déminéralisé.

2 - KIS ... F., femme de 54 ans, ménopausée à 50 ans :

Après 2 ans de traitement comprenant 2 à 3 comprimés de cortancyl ou de triamcinolone par jour, la malade accuse, à la suite d'un faux mouvement, une violente douleur basse, bilatérale, en ceinture, et à la radio-

graphie, on note un tassement de la IVème lombaire et de la IXème dorsale.

Sous l'influence du traitement (vitamino-calcithérapie, anabolisants protéiques et lombostat) le syndrome douloureux régresse rapidement mais l'aspect radiologique persiste inchangé.

3 - RUH ... F., homme de 63 ans :

Après un peu plus d'un an de traitement, aux doses quotidiennes de 8 à 12 mg de triamcinolone, apparaissent, à la suite d'un effort de toux, de vives douleurs de l'hémithorax gauche provoquées par une fracture sans déplacement des VIIème et VIIIème côtes gauches.

4 - SOB ... A., femme ménopausée à 50 ans :

A 49 ans, après 15 mois de traitement, comprenant 10 à 15 mg de cortancyl ou 8 à 12 mg de triamcinolone par jour, on découvre, à l'occasion de violentes douleurs hémi-thoraciques gauche apparues brusquement, une fracture des VI, VII et VIIIème côtes gauches.

5 - BEA ... E., homme de 49 ans :

Des douleurs de l'hémithorax gauche font découvrir une fracture de l'arc postérieur des VI, VII et VIIIème côtes gauches après 5 ans et 2 mois de traitement aux doses quotidiennes de 10 mg de cortancyl puis de 1 mg d'héxadécadrol.

6 - HES ... R., homme de 64 ans, chez qui, après un an et demi de triamcinolone aux doses de 8 mg, une radiographie systématique du bassin montre une nécrobiose aseptique de la tête fémorale droite, en même temps qu'une déminéralisation vertébrale importante.

7 - PAR ... G., femme de 69 ans, ménopausée à 42 ans :

Après un traitement de 3 ans, aux doses quotidiennes de 10 à 15 mg de cortancyl puis de 8 à 12 mg de triamcinolone, apparaissent des douleurs au niveau de la hanche gauche qui sont liées à une nécrobiose aseptique de la tête fémorale gauche.

8 - MAR ... J., homme de 47 ans :

Après 8 ans et 2 mois d'une cortisonothérapie instituée aux doses habituelles (2 à 3 comprimés de cortancyl ou de triamcinolone par 24 heures),

une radiographie systématique montre une déminéralisation osseuse vertébrale importante et un tassement de D₁₂.

La latence clinique a été totale.

9 - BON ... A., femme de 56 ans, ménopausée à 50 ans, chez qui on découvre, après un traitement cortisonothérapique de 3 ans 1/2, aux doses de 2 à 3 comprimés de cortancyl ou de triamcinolone par jour, un tassement de la XIIème vertèbre dorsale.

La symptomatologie fonctionnelle était minime, faite de douleurs lombaires basses, peu intenses ; 3 ans 1/2 plus tard, l'image radiologique est sans changement.

10 - ROB... L., homme de 61 ans :

Après un an de traitement aux doses quotidiennes de 4 à 8 de triamcinolone, la radiographie systématique montre un tassement de D₁₂ qui n'entraînait aucune symptomatologie fonctionnelle.

11 - MER ... L., homme de 54 ans :

Après un an traitement aux doses journalières de 10 à 15 mg de prednisone ou de 8 à 12 mg de triamcinolone, apparition de douleurs lombaires bilatérales permanentes, exagérées par l'effort et la toux liés à un tassement des VIII, IX, X, XI et XIIème vertèbres dorsales.

2 mois plus tard, de violentes douleurs hémi-thoraciques droites font découvrir une fracture spontanée de la Vème côte droite.

12 - MIL ... A., femme de 68 ans, ménopausée à 47 ans :

Au bout de 18 mois d'un traitement comprenant 2 à 3 comprimés par jour de triamcinolone ou de prednisone, la malade se plaint de douleurs lombosacrées modérées, et on découvre, sur les radiographies, un tassement de la première vertèbre lombaire. Un an plus tard, l'aggravation radiologique est manifeste ; malgré la thérapeutique entreprise il y a un tassement de toutes les vertèbres lombaires.

13 - PAT ... J., femme de 51 ans, ménopausée à 49 ans :

Après 16 mois de cortancyl, aux doses quotidiennes de 15 mg, apparaissent des douleurs au niveau du creux inguinal droit, irradiant vers la face postérieure de la cuisse et le mollet droit.

A l'examen on note des points douloureux au niveau de la branche ischio-pubienne et de l'ischion droit. Les mouvements d'adduction et d'hyperextension de la hanche sont limités ; la radiographie objective un double trait de fracture sur la branche ischio-pubienne droite.

Sous l'influence du traitement vitamino-calcaïque, la prednisone étant arrêtée, la fracture consolide en un mois. Par la suite et en dépit de la reprise de la cortisonothérapie, l'image radiologique ne se modifie pas.

14 - JEA A.,

Asthme de l'enfance gravissime avec importante déformation thoracique et poussées d'insuffisance ventriculaire droite nécessitant des doses quotidiennes de corticoïdes extrêmement importantes (supérieures à 20 mg de prednisone ou 16 mg de triamcinolone par 24 heures).

Après 4 ans d'un tel traitement, apparaissent, à l'âge de 26 ans, des douleurs lombaires bilatérales, exagérées par la toux et la mobilisation, et la radiographie montre un tassement de toutes les vertèbres lombaires.

15 - HOL ... H., homme de 62 ans, atteint d'asthme à dyspnée continue particulièrement sévère, nécessitant des doses quotidiennes de 15 à 20 mg de prednisone et de 12 à 16 mg de triamcinolone.

Après 3 ans et 7 mois de traitement, apparaissent des douleurs lombaires modérées, provoquées essentiellement par les mouvements du tronc. La radiographie montre un effondrement du plateau supérieur de L₁ ainsi qu'une déminéralisation diffuse de la colonne lombaire.

2 mois plus tard les douleurs deviennent plus vives ; il existe un tassement des 4 premières vertèbres lombaires.

Un an après, malgré la diminution des doses de corticoïdes et un traitement associant calcium et vitamine D₂, apparaissent des fractures spontanées des XIèmes côtes droite et gauche, cependant que les tassements intéressent maintenant toute la colonne dorsale.

Deux facteurs ont probablement joué un rôle important dans cette aggravation :

Le décubitus strict prolongé et une gastro-entérostomie rendue nécessaire par l'existence d'une hypertrophie scléreuse du pylore, par la suite le traitement fit disparaître totalement le syndrome douloureux et permit une stabilisation radiologique.

B - La fréquence des fractures spontanées

La fréquence des fractures spontanées et des nécrobioses osseuses aseptiques, au cours de la cortisonothérapie prolongée, est donc relativement grande puisqu'elle chiffre 5,3 % dans notre statistique.

L'analyse des diverses statistiques publiées dans la littérature (tableau n° 2 et 3) fait apparaître cette fréquence comme extrêmement variée mais, là encore, plusieurs faits rendent difficile la comparaison des statistiques :

1 - La nature de la maladie, pour laquelle a été instituée la cortisonothérapie, est un facteur important.

- au cours des polyarthrites chroniques évolutives, les pourcentages de fractures apparues sous cortisonothérapie prolongée, vont de 1,5 % à 22 % (tableau N° 2).

- au cours de l'asthme à dyspnée continue, ils oscillent entre 2,4 % et 3,5 % (tableau n° 1).

Les chiffres plus élevés trouvés au cours des polyarthrites chroniques évolutives s'expliquent :

a - par le fait que l'ostéoporose est un symptôme fréquent au cours de cette maladie.

b - qu'il s'y ajoute assez souvent une ostéoporose de décubitus chez certains malades atteints de graves lésions articulaires.

2 - Le mode de surveillance des malades intervient également ; les pourcentages les plus élevés s'observent dans les statistiques qui réunissent des malades soumis à des examens radiologiques systématiques ; ceci s'explique par la latence clinique de certains tassements vertébraux qui passeraient inaperçus en absence d'examens radiologiques (2 cas dans notre statistique - 4 cas pour Rees).

C - Les caractères cliniques et radiologiques des fractures provoquées par la cortisonothérapie.

Ce sont en règle, comme nous l'avons déjà vu, des fractures spontanées ; le traumatisme incriminé, quand il existe, étant fréquemment minime :

- faux mouvement pour les tassements vertébraux,
- efforts de toux pour les fractures de côtes.

Elles surviennent toujours sur des os fortement déminéralisés.

a - Les tassements vertébraux sont une des localisations majeures des fractures provoquées par la cortisonothérapie ; nous en avons observé 8 sur un total de 15 fractures (2,8 % sur nos 283 malades).

La symptomatologie d'alarme est en règle modérée, parfois même totalement absente. Quand elle existe, elle est faite de douleurs peu intenses, sourdes, accentuées par la toux, les éternuements, les essais de mobilisation, sans composante radiculaire et il y a, habituellement, un contraste saisissant entre le peu d'intensité de la symptomatologie fonctionnelle et l'étendue des dégâts osseux radiologiquement signés.

Le tassement peut être unique ou multiple ; l'aspect radiologique n'est guère différent de celui des autres tassements ostéoporotiques ; vertèbres biconcaves dites "vertèbre de poisson" avec hypertransparence osseuse et signe de l'os bordé ; le stade initial de ces tassements est représenté par l'apparition d'encoches des plateaux vertébraux traduisant une hernie discale limitée dans la vertèbre sus ou sous-jacente.

Le lieu d'élection est :

- d'une part, la 12ème vertèbre dorsale ; nous avons en effet observé un tassement de D₁₂ dans 4 cas :

- . 3 fois isolément,
- . 1 fois en association avec un tassement des dernières vertèbres dorsales.

- d'autre part, les vertèbres lombaires : Nous avons noté :

- . 1 fois un tassement de L₄ associé à un tassement de D₉,
et
- . 3 fois un tassement de toutes les vertèbres lombaires.

Tableau des fractures spontanées observées au cours de la corticothérapie
prolongée des asthmes à dyspnée continue

Tableau n° 1

Noms des auteurs	Nbre total de malades traités	Durée du traitement	Nbre de Fr.	%	Siège de la fracture	Durée Tt à l'apparition de la Fr.	Doses par 24 h de prednisone
ARNOLDSON (1958)	144	12 à 26 mois	5	3,5%	3 tas.vert. 2 fr. pelv.	12 à 26 mois	10 mg
CHARPIN (1959)	45	1 an	0	0			≤ 15mg
PHEAR (1960)	50	3 mois à 5 ans 1/2	0	0			
PEARSON (1961)	29	6 mois	0	0			≤ 15 mg
LIVINGSTONE (1961)	71	2 à 9 ans	2	2,8	Fr.de côte + tass. D8 Fr de côte	18 mois à 7 ans 1/2	7 à 12,5 mg
BALDWIN (1961)	48	1 à 9 ans	0	0			10 mg 7 mg T
DUCHAINÉ (1960)	30	25 à 65 mois	0	0			10 à 15 mg
SOMMER (1960)	13	15 mois à 3 ans	2	15,4	1 fr.fémur 1 tas.vert. lomb.	2 ans 1/2 10 mois	15 mg
REES (1962)	317	4 mois à 7 ans	8	2,5	4 tas.vert. 4 fr. côtes	18 mois à 7 ans	≤ 10 mg
TURIAF (1962)	283	1 an à 10 ans	15	5,3	cf détail ds tableau n° 3	1 an à 8 ans + 2 mois	cf dét. ds tab. n° 3

Pourcentage de fractures spontanées apparues au cours
des PCE traitées par corticothérapie prolongée

Tableau n° 2

Noms des auteurs	Nombre de malades étudiés	Nombre de fractures	Pourcentage
LOUYOT	200	6	3 %
de SEZE	416	15	3,6 %
COSTE	100	10	10 %
FALLET	45	10	22 %
BERTSEN	183		15 %
VIRKUNNEN	19	2	10,5 %
NEUSTADT	65	1	1,5 %
SFIKAKIS			4,24 %

Tableau des fractures spontanées observées au cours de la corticothérapie prolongée des asthmes à dyspnée continue (Service du Professeur J. TURIAF)

Tableau n° 3

Noms des malades	Age(ans) Sexe	Age de la ménopause	Siège de la fracture	Durée du Tt à l'apparition de la fr.	Doses moyennes de corticoïdes par 24 h	
					Cortancyl (en mg)	Triamcino lone (en mg)
MET...A.	53 H		nécrobiose aseptique des têtes fémorales	1 an + 9 mois		4 à 8 mg
KIS...F.	54 F	50 ans	tassements L4 et D9	2 ans	10 à 15mg	8 à 12mg
RUH...F.	63 H		7 et 8ème Côtes G	17 mois		8 à 12mg
SOB...A.	59 F	50 ans	6,7,8ème côtes G	15 mois	10 à 15mg	8 à 12mg
BAE...E.	49 H		6,7,8ème côtes G	5 ans + 2 mois	10 mg puis 1 mg d'hexadécadrol	
HEA...R.	64 H		nécrobiose asept. tête fémorale dr.	1 an 1/2		8 mg
HOL...H.	62 H		tassements vertèbres lombaires+fract.des 11° côtes G et D	3 ans + 7 mois	15 à 20 mg	12 à 16 mg
JEA...A.	26 H		tassements vertèbres lombaires	4 ans	>20 mg	>16 mg
PAR...G.	68 F	42 ans	nécrobiose asept. T.F.G.	3 ans	10 à 15 mg	8 à 12mg
MAR...J.	46 H		tassement D12	8 ans + 2 mois	10 à 15 mg	8 à 12 mg
BCN...A.	56 F	50 ans	tassement de D12	3 ans 1/2	10 à 15mg	8 à 12 mg
ROB...L.	61 H		tassement de D12	1 an		4 à 8 mg
MER...P.	54 H		tass.D8,D9,D10,D11 D12+fract.5°cote D	1 an	10 à 15mg	8 à 12 mg
MIL...A.	68 F	47 ans	tass.vertèbres lombaires	18 mois	10 à 15mg	8 à 12 mg
PAT...J.	51 F	49 ans	branche ischio-pubienne droite	16 mois	15 mg	

En l'absence de traitement, l'aggravation est inévitable et peut aboutir à des déformations cyphotiques parfois importantes. Sous l'influence du traitement, qui doit comprendre à la fois une thérapeutique calcique et vitaminée D₂, et une médication protidique anabolisante, le syndrome douloureux disparaît assez rapidement ; l'image radiologique, comme nous avons pu le constater à plusieurs reprises, ne se modifiant pratiquement pas.

b - Les fractures de côtes

Des fractures de côtes sont survenues chez 5 de nos malades ; chez 2 d'entre eux, elles étaient associées à des tassements vertébraux.

La symptomatologie fonctionnelle a toujours été présente, faite de vives douleurs hémi-thoraciques, apparues brutalement, souvent à l'occasion d'efforts de toux.

Ce sont essentiellement les 7 et 8ème côtes qui ont été atteintes.

c - Nous n'avons observé qu'une seule fracture du bassin (fractures de la branche ischio-pubienne) jamais de fracture du col du fémur.

d - La nécrobiose aseptique de la tête fémorale apparaît comme une complication relativement fréquente de la corticothérapie ; nous l'avons rencontrée chez 3 de nos malades ; la symptomatologie fonctionnelle d'alarme a été fruste dans un cas. Dans un autre c'est la radiographie systématique qui en a permis la découverte en révélant une séquestration d'une partie de la tête fémorale.

Les nécrobioses aseptiques des têtes fémorales ont été décrites, au cours de la cortisonothérapie prolongée, par Murray, par Heiman, par Bloch-Michel, par Serre et Ravault.

Ces auteurs font jouer un rôle important à la présence de lésions osseuses préexistantes au niveau des articulations coxo-fémorales :

- déminéralisation,
- arthrose.

Une pathologie vasculaire semble probable :

- vascularite, induite ou activée par la cortisonothérapie, le poids du corps entraînant, dans un second temps, au niveau des têtes fémorales

rales, des infractions osseuses qui aboutiraient à un véritable tassement articulaire.

Une nécrobiose aseptique au niveau des têtes humérales a également été rencontrée par Heiman.

D - Les facteurs favorisant l'apparition des fractures au cours de la cortisonothérapie prolongée.

a - L'âge joue certainement un rôle :

12 de nos malades atteints de fractures avaient plus de 50 ans ; parmi eux, 6 étaient âgés de plus de 60 ans.

b - Le sexe par contre ne nous semble pas un facteur favorisant significatif ; sur nos 15 malades atteints de fractures :

9 étaient des hommes,

6 étaient des femmes ; il s'agissait, dans ces 6 cas, de femmes ménopausées depuis respectivement 4, 5, 9, 21 et 26 ans. On peut supposer chez elles que l'ostéoporose post-ménopausique a joué un rôle favorisant dans l'apparition des fractures.

c - Le rôle de la durée du traitement

La durée du traitement cortisonothérapique apparaît comme un facteur important. Nous n'avons jamais observé de fractures avant un an de traitement :

- 9 fractures sont apparues entre 1 et 2 ans de traitement,
- les 6 autres entre 3 et 9 ans de traitement.

Cette notion d'apparition relativement tardive des accidents osseux, se retrouve dans les statistiques :

- d'Arnoldson (durée du traitement avant l'apparition des fractures : 12 à 26 mois),
- de Rees (18 mois à 7 ans),
- de Livingstone (18 mois à 7 ans 1/2).

Si le risque de fractures apparaît donc nul avant un an de cortisonothérapie, après un an il ne croît pas proportionnellement à la durée du traitement ; rappelons en effet que chez les 2/3 de nos malades les fractures se sont produites entre un et 2 ans de traitement.

A l'opposé, au cours des polyarthrites chroniques évolutives, les fractures apparaissent plus précocement :

- Coste, sur 8 fractures, en observe autant avant qu'après un an de cortisonothérapie,

- Fallet note que les 10 fractures, observées chez ses malades sont apparues après moins de 2 ans de traitement.

- Enfin, les autres statistiques donnent des chiffres allant de un à 40 mois de cortisonothérapie avant l'apparition des fractures.

d - Le rôle de la dose quotidienne de cortisoniques est un élément également très important. On peut dire qu'aucune dose, si minime soit-elle, ne met à l'abri des complications osseuses mais que celles-ci s'observent plus fréquemment chez les malades recevant des doses quotidiennes de corticoïdes supérieures à 10 mg de prednisone ou à 8 mg de triamcinolone. Cette affirmation se base sur les faits suivants :

- a - 4 de nos malades atteints de fractures recevaient une dose quotidienne de cortisoniques de 4 à 8 mg de triamcinolone ou de 10 mg de prednisone ; il en était de même des 5 malades d'Arnoldson et des 8 de Rees. Des fractures peuvent donc apparaître chez des malades soumis à de petites doses quotidiennes de corticoïdes.

- b - Mais si les doses quotidiennes dépassent ces chiffres, le risque d'apparition de fractures est alors accru :

- 9 de nos malades atteints de fractures recevaient 10 à 15 mg de prednisone ou 8 à 12 mg de triamcinolone par jour,

- les 2 autres, des doses quotidiennes supérieures.

Le pourcentage de fractures le plus élevé, observé au cours des polyarthrites chroniques évolutives traitées par une cortisonothérapie prolongée, s'observe chez les malades soumis à des doses supérieures à 10 mg de prednisone par jour (Fallet : 22°/°).

Chez 11 de nos malades atteints de fractures, une exploration statique du métabolisme phospho-calcique a été faite (tableau n° 1) :

- la calcémie a été trouvée :

- . normale (comprise entre 95 et 105 mg par litre) 9 fois,

- . inférieure à 95 mg par litre, 2 fois et
- . supérieure à 105 mg par litre, 0 fois.
- la calciurie des 24 heures a été trouvée
 - . normale (entre 100 et 300 mg) 3 fois,
 - . inférieure à 100 mg, 3 fois,
 - . supérieure à 300 mg, 4 fois.
- la phosphorémie a été constamment retrouvée
 - . normale (28 à 45 mg par litre).
- les phosphatases alcalines ont été trouvées
 - . normales (supérieures ou égales à 2 UB) 9 fois,
 - . abaissées (inférieures à 2 UB) 2 fois.

De plus 4 de ces malades ont eu une exploration phospho-calcique dynamique comportant (tableau n° 5) :

- étude de l'hypercalciurie provoquée par injection I.V. de calcium,
- étude de la calciurie après vitamine D₂ :
 - . dans un cas qui concernait un malade atteint de tassements vertébraux, les résultats furent strictement normaux,
 - . dans le second qui concernait un malade atteint de tassements vertébraux associés à des fractures de côtes, les réponses furent du type ostéomalacique, mais il s'agissait d'un malade qui avait eu, 15 mois avant ce bilan, une gastro-entérostomie et on pouvait penser qu'il existait chez lui un trouble de l'absorption gastrique du calcium.
 - . dans le troisième cas où il s'agissait de fractures de côtes et
 - . dans le quatrième de nécrobiose des têtes fémorales, les réponses furent de type ostéoporo-malacique.

Ces bilans biologiques phospho-calciques statiques viennent confirmer les notions avancées par d'autres auteurs, à savoir :

- la variabilité des chiffres de la calciurie des 24 heures qui est aussi souvent normale qu'abaissée ou élevée, et
- la quasi constance d'un taux normal de la calcémie et de la phosphorémie,

- même les phosphatases alcalines qu'on s'attendrait à trouver fréquemment abaissées, sont le plus souvent normales,

- ajoutons enfin que le taux des protides sanguins et plus particulièrement celui de la sérum albumine ont toujours été compris dans les limites de la normale.

Les explorations statiques du métabolisme phospho-calcique, au cours des fractures cortisoniques, n'apportent donc pas de renseignements spécifiques.

Quant aux explorations dynamiques, bien que peu nombreuses, elles montrent la fréquence, au cours des accidents osseux de la corticothérapie, des syndromes du type ostéoporo-malacique.

2 - Les déminéralisations osseuses cortisoniques

Elles s'observent avec une fréquence qui varie selon les auteurs. La fréquence réelle de la déminéralisation cortisonique est en fait très difficile à apprécier ; il faut tenir compte en effet, là encore, de la nature de la maladie pour laquelle la cortisonothérapie a été entreprise, de sa tendance ostéoporotique spontanée, de l'association à d'autres causes d'ostéoporose :

- décubitus prolongé,
- âge avancé des malades,
- ménopause,

et il faut toujours, avant d'affirmer qu'il s'agit d'une déminéralisation cortisonique, faire la part de ces facteurs.

Enfin la fréquence réelle de la déminéralisation cortisonique ne peut être appréciée que chez des malades soumis à des examens radiologiques systématiques avant l'instauration du traitement, et à intervalles réguliers pendant la durée de celui-ci. L'absence d'un cliché avant tout traitement laisse, en effet, toujours planer le doute d'une déminéralisation préexistante à la thérapeutique.

En plus des 15 malades atteints de fractures, nous avons pratiqué systématiquement, chez 88 malades, un examen radiologique de la colonne dorso-lombaire et du bassin ; sur ces 88 examens radiologiques :

- 32 se révélèrent normaux,
- 56 autres montrèrent des signes de déminéralisation osseuse.

Parmi ces 56, 2 groupes doivent être distingués :

- un premier groupe de 28 malades comprenant des hommes de plus de 60 ans, et des femmes ménopausées depuis plus de 8 ans ; dans ce groupe la part de la déminéralisation cortisonique est difficile à fixer par rapport à celle de l'ostéoporose post-ménopausique et de la sénescence.
- un deuxième groupe de 28 malades comprenant des hommes de moins de 60 ans et des femmes non ou récemment ménopausées ; la déminéralisation osseuse constatée chez ces malades est très probablement liée à la cortisothérapie.

Sa latence clinique est un fait remarquable :

- sur nos 28 malades, la latence clinique a été totale dans 23 cas et la déminéralisation a été une découverte d'examen radiologique systématique.
- la symptomatologie fonctionnelle, quand elle existe, est toujours modérée, faite de douleurs dorso-lombaires à maximum vespéral et exagérées par la fatigue, cédant au repos.

Les caractères radiologiques de cette déminéralisation n'ont rien de particulier.

Le rôle de la dose quotidienne de corticoïdes apparaît comme un facteur important dans l'apparition de la déminéralisation osseuse.

Sur nos 28 malades, 5 recevaient des doses quotidiennes comprises entre 4 et 8 mg de triamcinolone et 5 à 10 mg de prednisone, 11, des doses comprises entre 8 à 12 mg de triamcinolone et 10 à 15 mg de prednisone, 12, des doses supérieures à ces dernières.

On peut donc conclure que la déminéralisation cortisonique apparaît avec une fréquence plus grande chez les malades soumis à des doses de cortisoniques quotidiennes élevées mais que, là encore, aucune dose de corticoïdes, si minime soit-elle, ne met à l'abri de cet accident.

Il faut noter en outre que nos malades qui ont besoin de fortes doses quotidiennes de dérivés cortisoniques, sont en règle des hypercapnéiques

et on sait que la déminéralisation osseuse se rencontre avec une fréquence accrue au cours de l'hypercapnée chronique.

Les bilans phospho-calciques statiques faits chez 22 de ces malades (tableau n° 3) ont montré :

- une calcémie, normale dans 16 cas, abaissée dans 6,
- une calciurie des 24 heures, normale chez 12 malades, diminuée chez 4, élevée chez 3,
- une phosphorémie, normale chez 18 malades, diminuée chez 1, élevée chez 3,
- enfin, des phosphatases alcalines, normales chez 15 malades, abaissées chez 6.

On constate donc au cours des déminéralisations cortisoniques :

a - une calciurie des 24 heures extrêmement variable, avec un fort pourcentage de résultats normaux,

b - une phosphorémie normale dans presque tous les cas,

c - une calcémie normale dans les 2/3 des cas.

5 malades ont eu un bilan phospho-calcique dynamique (tableau n° 5) ; les réponses à ce bilan furent normales dans 2 cas, du type ostéoporotique dans un cas, et ostéoporomalacique dans 2 cas.

Si l'on considère maintenant les déminéralisations osseuses observées chez des hommes de plus de 60 ans et des femmes ménopausées depuis plusieurs années, déminéralisations qu'on peut qualifier de mixtes car, au rôle déminéralisant de la cortisonothérapie, s'ajoute celui de la ménopause et de la sénescence, on constate qu'une telle déminéralisation a été observée chez 28 malades ; parmi eux un certain nombre ont eu un bilan phospho-calci-que statique et dynamique dont les résultats sont consignés dans les tableaux n° 2 et 5.

On observe chez ces malades :

- une calcémie normale dans 60% des cas, diminuée dans 40%,
- une calciurie normale dans 43% des cas, diminuée dans 57%,

- une phosphorémie pratiquement toujours normale et des
- phosphatases alcalines normales dans les 2/3 des cas, abaissées dans le 1/3 restant.

4 bilans phospho-calciques dynamiques ont été pratiqués :

- 3 fois les réponses étaient normales,
- 1 fois, de type ostéoporomalacique.

En conclusion, la fréquence des accidents osseux au cours de la cortisonothérapie prolongée apparaît considérable :

- 12 fractures et 3 nécroses aseptiques de la tête fémorale sur 283 malades, soit 5,3%.

Le rôle de la dose quotidienne de corticoïdes apparaît comme le facteur essentiel dans le développement d'une déminéralisation cortisonique, puisque sur les 50 malades de notre série qui prenaient 3 à 4 comprimés par jour de prednisone ou de triamcinolone, ou plus, 12, soit 24% d'entre eux, ont été atteints de déminéralisation osseuse.

Les bilans phospho-calciques statiques ont montré que la calcémie, qui est normale dans 80% des cas chez des malades atteints de fractures, ainsi que chez ceux dont les radiographies osseuses sont normales, apparaît abaissée dans plus de 33% des cas chez les malades atteints de déminéralisation osseuse.

La calciurie est aussi souvent normale, qu'abaissée ou augmentée, au cours des fractures ; elle est abaissée dans plus de 50% des cas chez les sujets ayant des radiographies normales ; enfin, au cours de déminéralisation, elle est normale dans 60% des cas, abaissée dans 36%, élevée dans 4%. Ainsi donc l'hypercalciurie n'est pratiquement jamais observée chez les malades soumis à une cortisonothérapie au long cours.

La phosphorémie est pratiquement toujours normale.

Quant aux phosphatases alcalines, elles sont normales chez la plupart des malades atteints de fractures ou qui ont des radiographies normales ; elle est normale dans 70% des cas de déminéralisation osseuse, abaissée dans 30%.

Les bilans dynamiques (tableau n° 5) montrent la fréquence des syndromes ostéoporo-malaciques que la physiopathologie de la déminéralisation cortisonique permet d'expliquer.

Une surveillance radiologique osseuse régulière apparaît nécessaire chez tout malade soumis à une cortisonothérapie au long cours. Le traitement préventif et curatif des accidents osseux de la cortisonothérapie doit associer : Régime riche en protéines, anabolisants protéiques, calcium, vitamine D₂.

oOo

EXPLORATIONS STATIQUES DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

Tableau n° 1

Malades atteints de fractures ou de tassements osseux

Résultats des explorations	Calcémie (11 explor.)	Calciurie (10 explor.)	Phosphorémie (11 explorat.)	Phosphatases Al. (11 explorat.)
Normales *	9	3	11	9
Diminuées	2	3	0	2
Augmentées	0	4	0	
* Calcémie normale : 95 à 105 mg par litre * Calciurie normale : 100 à 300 mg par 24 heures * Phosphorémie normale : 28 à 45 mg par litre.				

Tableau n° 2

Malades atteints de déminéralisation osseuse "mixte"

**

Résultats des explorations	Calcémie (17 explor.)	Calciurie (14 explor.)	Phosphorémie (17 explor.)	Phosphatases Al. (16 explorat.)
Normales *	10	6	14	11
Diminuées	7	8	2	5
Augmentées	0	0	1	
* Calcémie normale : 95 à 105 mg par litre * Calciurie normale : 100 à 300 mg par 24 heures * Phosphorémie normale : 28 à 45 mg par litre. ** hommes de plus de 60 ans, femmes ménopausées depuis plusieurs années.				

Tableau n° 3

Malades ayant une déminéralisation cortisonique **

Résultats des explorations	Calcémie (22 explor.)	Calciurie (19 explor.)	Phosphorémie (22 explor.)	Phosphatases Alc 21 explorations
Normales *	16	12	18	15
Diminuées	6	4	1	6
Augmentées	0	3	3	
* Calcémie normale : 95 à 105 mg par litre * Calciurie normale : 100 à 300 mg par 24 heures * Phosphorémie normale : 28 à 45 mg par litre ** hommes de moins de 60 ans, femmes non ou récemment ménopausées				

Tableau n° 4

Malades à radiographies osseuses lombaires normales

Résultats des explorations	Calcémie (27 explor.)	Calciurie (19 explor.)	Phosphorémie (27 explor.)	Phosphates Alc. (26 explorations)
Normales *	21	9	23	23
Diminuées	1	10	2	3
Augmentées	5	0	2	
* Calcémie normale : 95 à 105 mg par litre * Calciurie normale : 100 à 300 mg par 24 heures ** Phosphorémie normale : 28 à 45 mg par litre				

Tableau n° 5

EXPLORATIONS PHOSPHO-CALCIQUES DYNAMIQUES

faites chez 26 asthmatiques soumis à une cortisonothérapie au long cours

Malades atteints de fractures ou de tassements osseux

Résultats des explorations	Nombre d'explorations : 4
Réponse normale	1
Réponse de type ostéoporotique	
Réponse de type ostéomalacique	1
Réponses de type ostéoporomalacique	2
<u>Malades atteints de déminéralisation osseuse cortisonique</u>	
Résultats des explorations	Nombre d'explorations : 5
Réponses normales	2
Réponse de type ostéoporotique	1
Réponse de type ostéomalacique	
Réponses de type ostéoporomalacique	2
<u>Malades atteints de déminéralisation osseuse "mixte"</u>	
Résultats des explorations	Nombre d'explorations : 4
Réponses normales	3
Réponse de type ostéoporotique	
Réponse de type ostéomalacique	
Réponse de type ostéoporomalacique	1

LES TROUELES DE LA GLYCO - REGULATION

La cortisone appartient au groupe des hormones gluco-corticoïdes surrénaliennes. Elle intervient donc dans le métabolisme hydro-carboné par un mécanisme complexe et non encore totalement élucidé.

- a) Elle entraîne essentiellement une augmentation du catabolisme protidique et une exagération de l'anabolisme glucidique par néoglycogénèse, à partir des protides gluco-formateurs.
- b) Elle inhibe l'utilisation périphérique du glucose; la cortisone en effet, en bloquant l'hexokinase, réduit la phosphorylation du glucose; de plus, elle accroît l'imperméabilité des tissus au glucose.
- c) Enfin, elle augmente la filtration glomérulaire, abaisse le pouvoir maximum de réabsorption tubulaire du glucose, d'où une diminution du seuil rénal d'élimination de ce dernier.

La création d'un diabète stéroïdien expérimental chez l'animal a été réalisé, pour la première fois, par INGLE en 1941, chez le rat. Le diabète stéroïdien obtenu est en général modéré; l'hyperglycémie est proportionnellement moins élevée que la glycosurie; ceci est dû à la diminution de réabsorption tubulaire du glucose provoquée par les corticostéroïdes. Ce diabète s'accompagne d'un catabolisme azoté exagéré, l'acidose y est rare, l'insulino-résistance marquée. Enfin, il est transitoire, disparaissant lorsqu'on suspend l'administration des extraits cortico-surrénaux.

Le diabète cortisonique humain n'a pas toujours les caractères du diabète stéroïdien expérimental.

Avant l'aborder l'étude des troubles du métabolisme hydro-carboné rencontrés chez les 283 malades de notre statistique, il faut rappeler deux points fondamentaux :

- a) la rareté de l'association spontanée asthme-diabète sucré,
- b) la fréquence, chez l'asthmatique non soumis à la cortisonothérapie, d'un tracé d'hyperglycémie provoquée aplati, traduisant une tendance à la résistance au glucose (J. TURIAT).

Il se peut donc que la fréquence des troubles du métabolisme hydro-carboné, rencontrée au cours de la cortisonothérapie prolongée, dépende, en partie, de la nature de l'affection pour laquelle la cortisonothérapie a été instituée.

Les troubles du métabolisme hydro-carboné rencontrés chez nos 283 malades, soumis à une cortisonothérapie allant de 1 à 10 ans, sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau n° 1

Troubles du métabolisme hydro-carboné observés au cours de la cortisonothérapie prolongée sur 283 malades		
Troubles observés	Nombre de malades	Pourcentage
Diabètes permanents	4	1,4 %
Glycosuries transitoires	6	2 %
Epreuves d'hyperglycémie provoquée normale	56	
Epreuves d'hyperglycémie provoquée aplaties	33	

A titre comparatif, sont consignés dans les tableaux suivants :

Les troubles du métabolisme hydro-carboné observés au cours de l'asthme et de la polyarthrite chronique évolutive soumis à une cortico-thérapie prolongée :

Tableau n° 2

Troubles du métabolisme hydro-carboné
observés au cours de l'asthme soumis à une cortisonothérapie prolongée

Auteurs	Nombre de malades	Nombre de diabètes	Glycosuries
ANDERSSON	48	1	
REES	317	0	
BALDWIN	48	0	
PHEAR	50	0	
LIVINGSTONE	71	0	
PEARSON	36	0	
CHARPIN	45	0	2
SOMMER	13	0	
DUCHAIINE	30	0	

Tableau n° 3

Troubles du métabolisme hydro-carboné
observés au cours des PCE soumises à une cortisonothérapie prolongée

Auteurs	Nombre de malades	Nombre de diabètes	Glycosuries
VIGNON	55	1	
BERTSEN	183	0	
NEUSTADT	65		9
COSTE	100	2 diabètes 3 para-diabètes	2
LOUYOT	150	1	
de SEZE	416	0	
FALLET	45	2	

1 - 4 cas de diabète ont été observés sur l'ensemble de nos malades :
- dans un cas, il s'est agi d'un diabète franc avec hyperglycémie et glycosurie :

MAR... M., femme de 79 ans.

Chez cette malade atteinte d'asthme à dyspnée continue, apparu à 74 ans, la cortisonothérapie est entreprise en janvier 1956 à l'âge de 75 ans, aux doses habituelles de 10 à 15 mg de prednisone par jour. En novembre 1960, soit après 4 ans et 10 mois de traitement ininterrompu, apparaît un diabète avec glycémie à 2,80 g et glycosurie des 24 heures égale à 105 g. La malade est d'abord mise à un régime diabétique très strict, grâce auquel la glycémie s'abaisse à 1,60 et la glycosurie des 24 heures aux environs de 30 g.

On ajoute alors au régime 4 comprimés par jour de dolipol; après un mois de ce traitement, la glycémie à jeun est à 1,65 g; l'action du dolipol semble donc avoir été nulle; pendant toute cette évolution la cortisonothérapie n'a pas été interrompue.

8 jours plus tard, l'apparition d'un foyer pulmonaire droit va entraîner, chez cette malade de 80 ans et malgré la thérapeutique instituée, une mort rapide.

Il s'agit donc d'un diabète stéroïdien apparu chez une femme sans antécédents diabétiques familiaux. Un abaissement notable des chiffres de la glycémie et de la glycosurie des 24 heures, a été obtenu par la mise à un régime diabétique strict sans qu'il fût nécessaire d'interrompre la cortisonothérapie.

- Les trois autres cas de diabète se sont caractérisés par l'apparition d'une glycosurie peu abondante, associée à une épreuve d'hyperglycémie provoquée de type franchement diabétique; l'un d'entre eux fut reconnu chez une malade qui avait un aspect cushingoïde extrêmement net.

Ces trois malades furent mis à un régime diabétique sans interruption de la cortisonothérapie, et la glycosurie ne fut plus retrouvée par la suite.

L'apparition d'un diabète au cours de la cortisonothérapie prolongée est donc une éventualité rare (1,4 %). Il s'est agi toujours de

diabète peu sévère, réagissant bien à la simple diététique et n'empêchant pas la poursuite du traitement.

Contrairement à ce qui a été soutenu par certains auteurs, l'influence de la dose quotidienne de cortisoniques sur l'apparition du diabète, nous paraît peu significative sur nos 4 malades :

- 2 prenaient 2 à 3 comprimés de prednisone ou de triamcinolone par jour,
- 1 prenait 1 à 2 comprimés,
- le dernier, 3 à 4 comprimés.

La durée du traitement joue un rôle plus important; le diabète est une complication tardive de la cortisonothérapie au long cours; chez nos 4 malades, il est apparu respectivement :

- après 4 ans et 10 mois,
- 5 ans
- 5 ans et 3 mois,
- 6 ans et 2 mois de traitement.

2 - 6 glycosuries intermittentes ont également été observées; 3 d'entre elles s'accompagnaient d'anomalies de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

3 - 89 autres malades ont été soumis de façon systématique à des épreuves d'hyperglycémie provoquée buccales et intra-veineuses :

- 56 se sont révélées normales, soit 59 %
- 33, aplaties, soit 34,7 %.

L'aplatissement de la courbe de l'hyperglycémie provoquée se rencontre donc dans un grand nombre de cas et traduit un état de résistance au glucose qui paraît lié avec le "terrain" asthmatique.

On peut donc conclure que les troubles du métabolisme hydro-carboné représentent une complication rare (3,4 %) et peu grave de la cortisonothérapie prolongée de l'asthme à dyspnée continue.

LES REPERCUSSIONS ENDOCRINIENNES DE LA CORTISONOTHERAPIE

AU LONG COURS

Répercussions sur l'axe hypophyso-surrénalien

Une des grandes lois de l'endocrinologie veut que tout excès d'une hormone périphérique circulante entraîne la frénation de la sécrétion de la stimuline hypophysaire correspondante.

L'administration prolongée de dérivés cortisoniques entraîne donc une frénation de la sécrétion hypophysaire d'ACTH. Il en résulte la mise au repos, absolue ou relative, du cortex surrénal.

Dès 1937, INGLE avait montré chez le rat que l'administration de doses importantes d'extraits cortiso-surrénaux provoque une atrophie du cortex surrénal. C'est ainsi que l'inertie surrénalienne représente un des plus graves inconvénients de la cortisonothérapie prolongée.

Pendant la durée du traitement, les témoignages cliniques de cette inertie surrénalienne sont compensés par l'administration quotidienne des dérivés cortisoniques. On peut cependant penser que les vagues d'asthénie profonde, dont se plaignent certains de nos malades, sont à mettre sur le compte d'une insuffisance surrénale. Celle-ci se traduit en fait, pendant le traitement, par des constatations biologiques.

a - Le dosage des stéroïdes urinaires

1 - Le dosage des stéroïdes métaboliques, ou glyco-corticoïdes, a été pratiqué chez 73 malades par la technique de GORNALL et Mc DONALD dont les chiffres normaux vont de 8 à 15 mg par 24 heures. Chez chacun de ces

malades, il a fallu faire la part de l'élimination urinaire du corticoïde ingéré le jour même, en partant du fait que 25 % de la prednisone et 30 % de la triamcinolone administrée, apparaît dans l'urine sous forme de 17 OH CS.

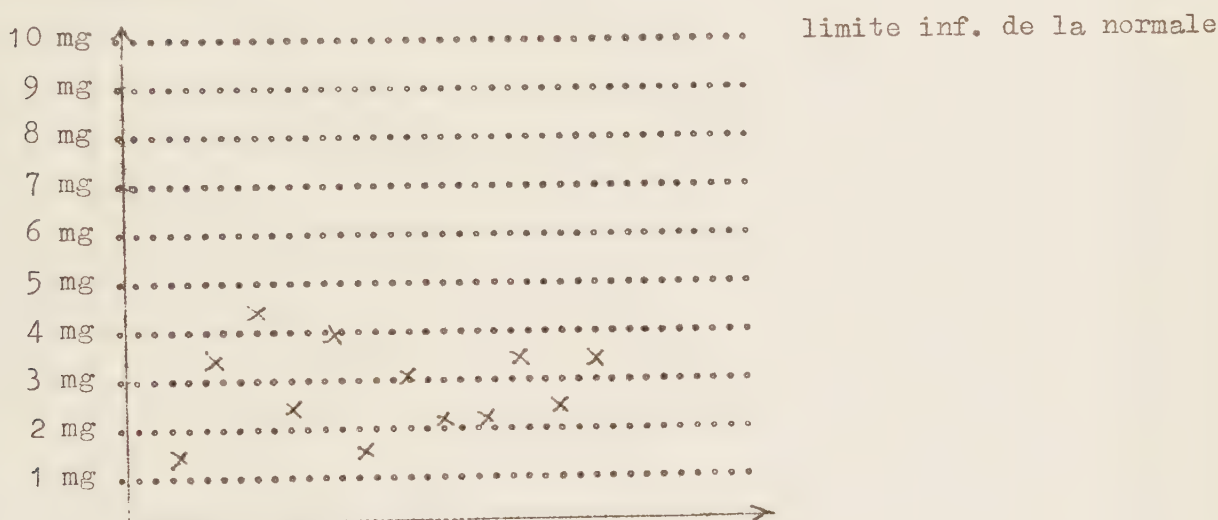
Dans ces conditions, nous n'avons trouvé que 10 malades ayant une élimination urinaire quotidienne de 17 OH normale ; chez les 63 autres, l'élimination était abaissée.

2 - Le dosage des 17 cétostéroïdes neutres a été effectué chez 72 malades, en utilisant la réaction de Zimmermann. Les résultats en sont consignés dans les tableaux suivants faits en fonction du sexe et de l'âge des malades.

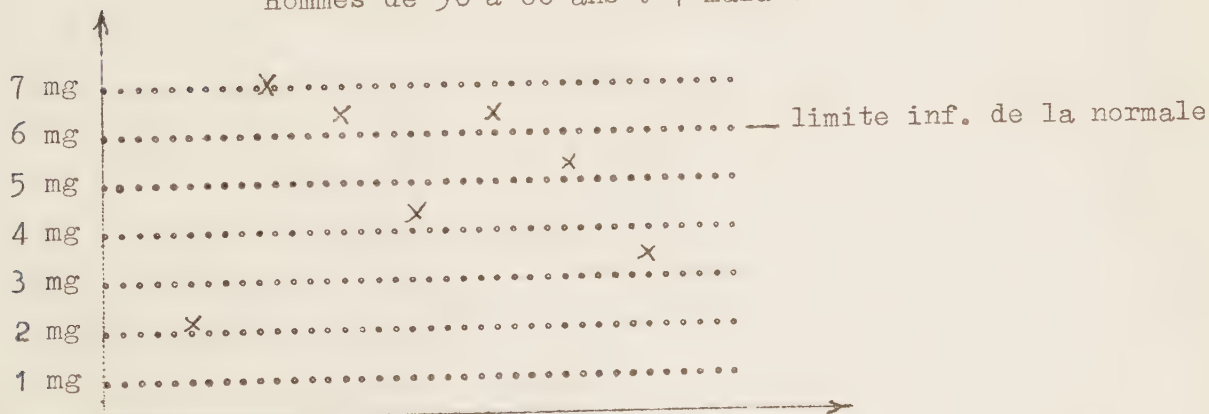
Élimination urinaire des 17 cétostéroïdes

Hommes de 20 à 50 ans : 12 malades

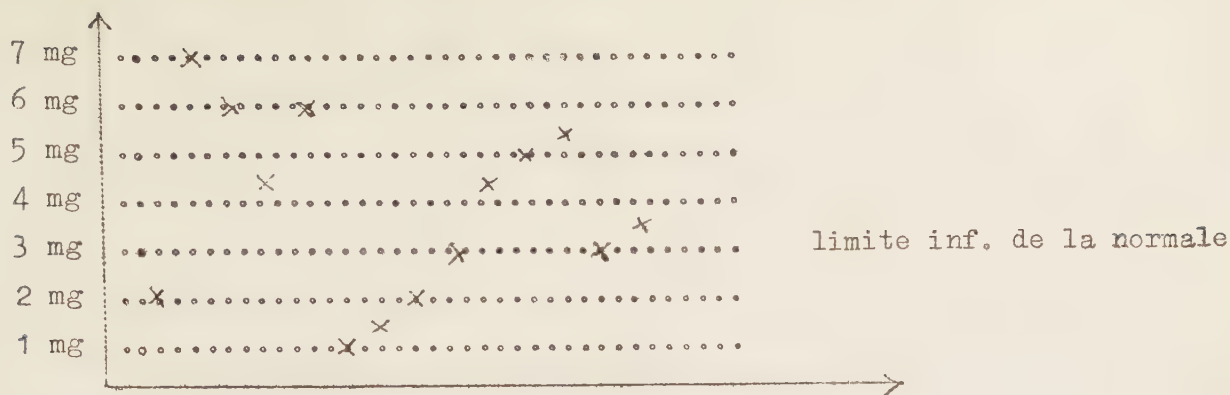
17 céto. mg/24 h.



Hommes de 50 à 60 ans : 7 malades



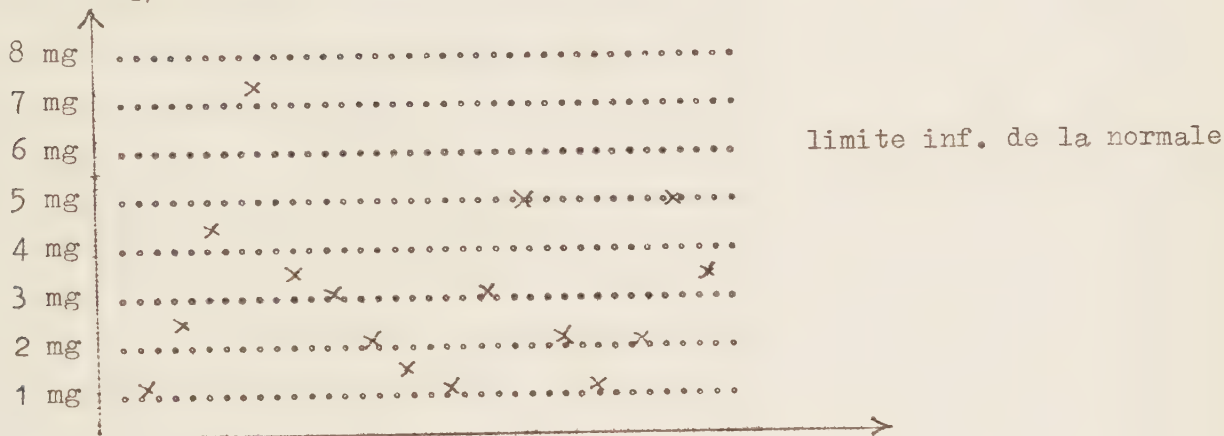
Hommes de plus de 60 ans : 14 malades



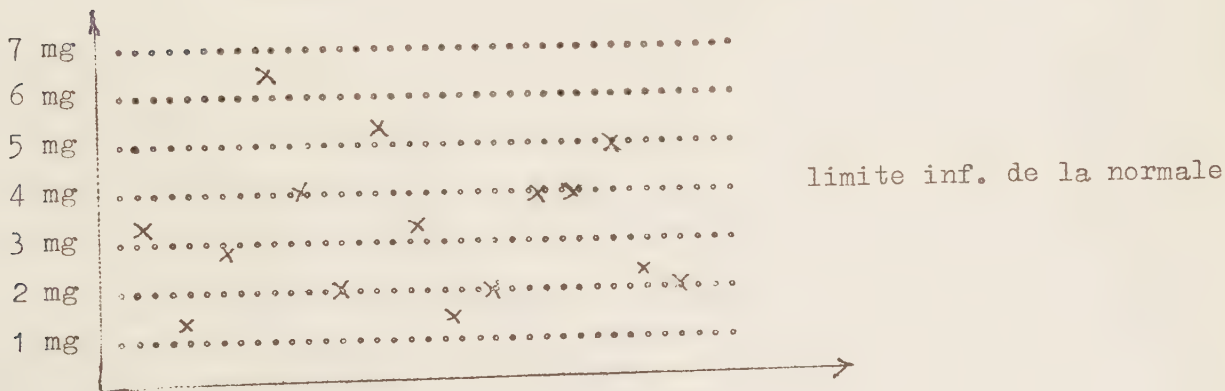
Elimination urinaire des 17 céstostéroïdes

Femmes de 20 à 50 ans : 16 malades

17 cétos. mg/24 h.



Femmes de 50 à 60 ans : 15 malades



Femmes de plus de 60 ans : 8 malades

5 mg
 4 mg
 3 mg
 2 mg limite inf. de la normale
 1 mg

3 - Enfin, chez 47 malades nous avons étudié l'élimination urinaire par 24 heures des 17 cétostéroïdes et des 17 OH après injection intramusculaire de 40 unités d'ACTH retard.

Cette méthode de stimulation par l'ACTH retard injectée par voie intra-musculaire a comme avantage de pouvoir être faite sur des malades ambulatoires, d'éviter les dangers des perfusions intraveineuses d'ACTH et de donner une stimulation surrénalienne plus prolongée. Son inconvénient majeur est que chez certains malades on peut observer une inactivation, par le muscle, de l'ACTH injectée, donnant ainsi des résultats faussement négatifs. Cette épreuve ne doit être faite que lorsqu'on s'est assuré au préalable de l'absence d'allergie du malade à l'ACTH, par la pratique de tests cutanés. Les résultats sont considérés comme normaux quand on obtient une augmentation de 50 % environ de l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes, de 300 % au moins pour les 17 OH.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

	17 cétostéroïdes	17 OH
Réponse normale	11	9
Réponse insuffisante	36	38

4 - Chez 54 malades nous avons compté le nombre des polynucléaires éosinophiles par mm³ de sang, avant et 4 heures après injection intramusculaire d'ACTH. Il n'a été tenu compte que des chiffres d'éosinophiles trouvés égaux ou supérieurs à 100 par mm³ avant l'injection d'ACTH. Les résultats en sont consignés dans le tableau suivant :

Modifications du taux des éosinophiles 4 heures après injection intramusculaire d'ACTH. Nombre d'explorations : 54		
Résultats	Nombre de malades	Pourcentage
Chute supérieure à 50 % du nombre des éosinophiles par mm ³	30	55,5 %
Chute de 21 à 49 %	11	20,4 %
Inversés, nuls ou chute inf. à 20%	13	24,1 %

Après avoir rappelé que dans l'asthme on n'observe pas de signes d'insuffisance surrénale, on peut, de l'étude de ces différents dosages, tirer les conclusions suivantes :

a - L'inertie surrénalienne est présente chez près de 85 % des asthmatiques soumis à une cortisonothérapie au long cours. Elle se traduit par une élimination quotidienne urinaire de 17 OH, diminuée ne s'élevant pas, ou peu, après injection d'ACTH.

b - L'abaissement de l'élimination urinaire quotidienne des 17 céto-stéroïdes a également été rencontré avec une grande fréquence. Cet abaissement est surtout net chez les sujets jeunes des deux sexes. Alors que chez les sujets de plus de 60 ans on rencontre un fort pourcentage d'élimination normale, chez les hommes de 20 à 50 ans, les chiffres d'élimination rencontrés sont extrêmement bas, compris entre 1 mg et 4,5 mg par 24 heures. Il faudrait donc admettre que se surajoute, à l'insuffisance surrénalienne, une atteinte de la sécrétion endocrine du testicule qui, on le sait, représente normalement le tiers des 17 céto-stéroïdes urinaires.

Cette atteinte testiculaire serait, pour certains auteurs, due à une inhibition de la sécrétion des gonado-stimulines anté-hypophysaires, qui se traduirait par un abaissement du taux des FSH.

Nous avons à cet effet pratiqué, chez 68 malades, un dosage des gonadotrophines urinaires (dosage des FSH) dont on sait qu'ils apprécient l'activité synergique des hormones de stimulation folliculaire (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH), cette dernière entraînant un développement des cellules interstitielles du testicule et provoquant ainsi la sécrétion de testostérone éliminé sous forme de 17 cétostéroïdes.

Les résultats en sont consignés dans le tableau suivant :

Etude de l'élimination urinaire des FSH				
RESULTATS	Femmes		Hommes	
	non ménopausées	ménopausées	avant 55 ans	après 55 ans
Normaux	12	12	12	10
Abaissés	1	6	3	6
Elevés	0	6	0	0

Ainsi donc, le taux des FSH chez les hommes avant 55 ans, chez qui l'élimination des 17 cétostéroïdes est particulièrement faible, a été trouvé normal dans 80 % des cas. L'insuffisance testiculaire que provoquerait la cortisonothérapie au long cours ne semble donc pas être d'origine hypophysaire et son mécanisme reste inconnu.

Il faut insister enfin sur le peu de valeur de l'étude des modifications du taux des éosinophiles avant et après ACTH ; alors qu'il existait chez 85 % de nos malades des signes biologiques indiscutables d'inertie surrénalienne, ce test a été trouvé :

- positif, dans 55,5 % des cas,
- douteux, dans 20,4 % des cas,

Coste aboutit aux mêmes conclusions :

- sur 59 malades soumis à une cortisonothérapie prolongée, il obtient des résultats normaux dans 40 % des cas.

Cette épreuve apparaît donc comme test médiocre d'exploration du fonctionnement cortico-surrénalien.

L'inertie surrénalienne, au cours de la cortisonothérapie prolongée, apparaît précocement (COSTE : 10ème jour ; WINTER, SILBER, STOEK : 10ème jour parfois plus tôt ; MARKS : 3 semaines), dure pendant tout le traitement. Elle est affirmée :

a - Par des constatations expérimentales

La cortisone, chez l'animal, provoque à la 6ème semaine une atrophie macroscopique des surrénales qui chiffre 50 % de leur poids. L'involution porte sur les zones fasciculées et réticulées où l'on observe une atrophie protoplasmatisque, une raréfaction des inclusions lipidiques, une chute de la teneur du cortex en cholestérol et en acide ascorbique.

La zone glomérulée demeure par contre normale.

b - Par des constatations nécropsiques

L'étude histologique des surrénales de sujets décédés, alors qu'ils étaient soumis à un traitement cortisonique, a permis d'observer des altérations des zones réticulée et fasciculée superposables aux lésions expérimentales.

L'atrophie cortico-surrénalienne, secondaire à l'administration de cortisone, est d'origine hypophysaire.

Depuis longtemps on sait que les lésions corticales qui caractérisent l'atrophie surrénalienne des animaux hypophysectomisés, intéressent les zones fasciculée et réticulée, respectant la glomérulée et possèdent des attributs histologiques identiques à celles qui se développent au cours de l'atrophie cortico-surrénalienne provoquée par la cortisone. L'atteinte anté-hypophysaire provoquée par la cortisone consiste en une sidération fonctionnelle entraînant une diminution de la sécrétion de l'ACTH. L'atrophie cortico-surrénalienne est enfin spontanément réversible lorsqu'on suspend l'administration de cortisone, elle est en outre capable de céder sous stimulation réitérée d'ACTH.

Ni la durée du traitement, ni la posologie quotidienne n'ont d'influence sur le développement de cette inertie surrénalienne qui peut en effet apparaître à l'occasion de traitement cortisonique bref et pour des doses de corticoïdes quotidiennes minimales.

Certains ont soutenu qu'en donnant des doses quotidiennes de corticoïdes "physiologiques" correspondant à 25 mg de cortisone par jour, on ne créait pas d'insuffisance surrénalienne ; ceci est infirmé par le fait qu'une insuffisance surrénale biologique a été fréquemment observée chez des malades qui prenaient 5 mg de prednisone, ou 4 mg de triamcinolone, doses équivalentes à 25 mg de cortisone.

Par contre, la nature du dérivé corticoïde joue un rôle important dans le développement de l'inertie surrénalienne ; celle-ci s'observe en effet beaucoup plus fréquemment depuis l'utilisation des stéroïdes de synthèse et parmi ceux-ci l'hexadécadrol est un frénateur hypophysaire extrêmement puissant.

L'inertie surrénalienne disparaît spontanément à l'arrêt de la cortisonothérapie, dans des délais qui sont difficiles à apprécier et variables selon les auteurs :

- pour BERTRAND, l'activité cortico-surrénale reprend au bout de 3 à 6 jours,
- pour COSTE, après 15 à 20 jours,
- pour BENNET, après 7 semaines,
- pour MEAKIN, après plusieurs mois,
- pour SALASSA, une inertie surrénalienne existe encore 2 ans après l'arrêt de la cortisonothérapie.

Un de nos malades, âgé de 56 ans, avait un mois et demi après l'arrêt du traitement, une élimination de 17 OH égale à 4 mg par 24 heures.

Il semble donc que les délais de reprise d'un fonctionnement cortico-surrénalien normal puissent être parfois très longs, pouvant atteindre plusieurs semaines, voire plusieurs mois et que, longtemps après l'arrêt de la cortisonothérapie, ces malades doivent être considérés comme porteur d'une insuffisance surrénale latente, capable de se décompenser à l'occasion d'une maladie infectieuse, d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale.

LIDDLE et MEAKIN, par un test au métopirone, ont exploré un certain nombre de sujets, au cours et en fin de traitement prolongé par les corticoïdes. Ce test permet d'estimer indirectement l'activité corticotrophique de l'anté-hypophyse. Pendant le traitement il n'y eut aucune réponse, ce qui vient confirmer l'origine hypophysaire de l'insuffisance surrénalienne créée par la cortisonothérapie. En fin de traitement, LIDDLE obtint des réponses normales après une période de quelques jours, ce qui prouverait qu'après une cortisonothérapie prolongée, la sécrétion endogène d'ACTH tend à revenir à la normale plus vite que la fonction cortico-surrénalienne.

Les accidents de sevrage cortisonique

La suppression brutale de la cortisonothérapie est capable d'entraîner des accidents dits de sevrage qui sont en réalité des accidents d'insuffisance surrénale. Il peut s'agir :

1 - D'incidents mineurs

a - Asthénie, surtout marquée à l'effort et à prédominance vespérale, pouvant durer plusieurs jours, voire plusieurs semaines.

Hypotension artérielle, ces 2 symptômes étant la traduction de l'insuffisance surrénale "de fond".

b - Reprise de l'asthme avec parfois une intensité accrue.

2 - D'accidents majeurs

a - Tableau d'insuffisance surrénale aiguë avec collapsus cardiovasculaire, provoqué par une maladie infectieuse, un traumatisme, une intervention chirurgicale et pouvant entraîner la mort.

C'est ainsi que 5 de nos malades sont décédés par arrêt intempestif de la cortisonothérapie.

b - Apparition d'état de mal asthmatique.

Ces accidents dus à l'insuffisance surrénale provoquée par la cortisonothérapie, représentent donc un des dangers majeurs de ces traitements. Leur prévention en cours de traitement fait appel :

a - Soit aux hormones mâles : la protection qu'exerce la testostérone, vis à vis du cortex surrénalien des animaux hypophysectomisés, est une donnée qui a été établie, dès 1938, par CUTULY et Mc CULLAGH ; par la suite, elle fut confirmée par LEONARD puis ZIZINE et enfin par TURIAF, JEANJEAN et ZIZINE. Ces derniers ont démontré que la testostérone administrée au rat à doses égales à la cortisone, et simultanément à elle, supprime le pouvoir cortico-atrophiant que possède celle-ci quand elle est injectée isolément.

Les constatations cliniques ne sont pas tout à fait superposables aux faits expérimentaux, la protection de la cortico-surrénale a néanmoins pu être réalisée chez près de 15 % de nos malades par l'administration d'hormones mâles.

b - Soit à l'ACTH, en cures discontinues que préconisent certains auteurs. Cette méthode nous semble à la fois inutile et dangereuse :

- inutile quand on se contente d'une injection quotidienne d'ACTH 3 à 4 fois par mois ; il est en effet prouvé que l'inertie cortico-surrénalienne, provoquée par la cortisonothérapie, nécessite, pour être réparée, des injections d'ACTH répétées pendant 10 à 20 jours consécutifs. C'est ainsi que nous avons observé, chez un malade de 74 ans, après 10 jours d'ACTH, un taux d'élimination urinaire des 17 OH à 3 mg alors qu'il était à 4,5 mg avant l'ACTH.

LARZELARE, soumettant 22 malades à des perfusions quotidiennes d'ACTH intra-veineuses, note que plus de la moitié d'entre eux ne présente de réponse surrénalienne correcte qu'à partir du 4ème jour.

- dangereuse car la répétition des injections d'ACTH est susceptible d'entraîner, à la longue, des anticorps expliquant d'une part l'inactivité parfois des cures répétées d'ACTH, la possibilité d'autre part d'accidents allergiques.

- tantôt il s'agit d'accidents mineurs : urticaire, prurit généralisé, oedème de Quincke, sensation de malaise général, apparition de crise d'asthme.

- tantôt il s'agit d'accidents dramatiques et des cas de choc anaphylactique mortel, après injections d'ACTH, ont été rapportés.

Ces accidents de sensibilisation provoqués par l'ACTH ont, en effet, chez ces malades, une gravité particulière due à l'absence de sécrétion protectrice d'hydrocortisone par la surrénale déficiente.

D'autre part, la stimulation brutale par l'ACTH de surrénales aplasiées est capable d'aboutir à une nécrose hémorragique du type Waterhouse, comme ceci a été rapporté à l'occasion de tests de Thorn faits au cours de maladie d'Addison, et comme il en a été observé un cas dans le service du Professeur J. TURIAF.

Il s'agissait d'une femme soumise depuis plus de 2 ans à la prednisone admise pour un état de mal déclaré à la suite d'une brusque interruption de la médication et décédée dans un grand état de collapsus, quelques minutes après la mise en place d'une perfusion veineuse d'ACTH.

Parmi nos malades sous cortisonothérapie prolongée soumis périodiquement à un test de Thorn à l'ACTH, nous avons enregistré 15, soit 5,3 %, accidents allant des éruptions cutanées de type varié, et de l'accès d'asthme violent à l'état de choc avec collapsus mortel. Le détail de ces accidents figure dans le tableau ci-après :

Accidents provoqués par l'ACTH		
Accidents	Nombre de malades	Pourcentage
Cutanés	7	
Etat de mal asthmatique	1	
Collapsus réversibles	5	
Collapsus mortel	1	
Infarctus du myocarde	1	
TOTAL	15	5,3 %

REES, sur 96 malades recevant des injections régulières d'ACTH, note, chez 19 soit 20 %, l'apparition d'oedèmes localisés et, par crainte d'accidents allergiques plus sérieux, n'utilise plus systématiquement l'ACTH.

Enfin, on a accusé les injections d'ACTH de provoquer une inhibition de la sécrétion endogène de l'ACTH. Ceci a été néanmoins infirmé par HOLUB et WALLACE qui ont obtenu, après traitement prolongé par l'ACTH seule, des résultats normaux avec les tests à la métopirone, prouvant l'intégrité du système hypothalamo-anté-hypophysaire.

Les cures d'ACTH restent néanmoins indiquées :

a - dans la préparation aux interventions chirurgicales dont l'urgence n'est pas pressante,

b - lorsqu'on veut arrêter la cortisonothérapie.

Dans ce dernier cas il faut, après s'être assuré par la pratique des tests cutanés d'allergie que le malade n'est pas allergique à l'ACTH, entreprendre les injections en même temps que la posologie quotidienne des corticoïdes est progressivement réduite ; ces injections d'ACTH seront répétées pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines et ne seront cessées que lorsque les examens biologiques permettront d'affirmer un fonctionnement correct des surrénales.

c - enfin, récemment BASSET, JEANJEAN et TURIAT ont montré que la noréthandrolone s'oppose à l'action catabolisante de l'hydrocortisone, empêche l'atrophie surrénalienne liée aux corticoïdes, maintient une concentration élevée des lipides dans les différentes couches du cortex surrénalien.

Ces données, concluent les auteurs, ne permettent pas d'affirmer que l'activité fonctionnelle de la surrénale est conservée mais il n'en demeure pas moins vrai que le maintien d'une trophicité surrénale normale ne peut être qu'une éventualité favorable à la reprise d'une activité fonctionnelle satisfaisante lors de l'arrêt de la cortisonothérapie.

Le traitement des accidents de sevrage cortisonique est celui de l'insuffisance surrénale aiguë ; il faut proscrire systématiquement l'ACTH qui est susceptible de provoquer un choc gravissime, un collapsus irréversible mais prescrire :

- les perfusions intra-veineuses d'hydrocortisone, d'hexadécadrol ou de triamcinolone, aux doses de 50 à 75 mg par 24 heures,
- les injections intra-musculaires de cortisone, aux doses de 150 à 200 mg par 24 heures,
- les perfusions de noradrénaline en cas de menace de collapsus vasculaire,
- l'usage du respirateur artificiel et de l'oxygène sous contrôle de la gazométrie sanguine en cas d'état de mal asphyxique, réservant
- la trachéotomie à ceux qui résistent à ces moyens.

Action sur les sécrétions hormono-génitales

1 - Les désordres génitaux sont rares au cours de la cortisonothérapie prolongée. La plupart des statistiques n'en mentionne pas ; COSTE les chiffre à 9 % et estime qu'ils sont à la fois rares et discutables.

Sur les 283 malades de notre statistique, il n'a été observé que 7 incidents génitaux, soit dans un pourcentage de 2,5 % :

- chez 5 femmes jeunes, ces incidents ont consisté en une brièveté des menstruations avec parfois des périodes d'aménorrhée transitoire,
- chez 2 autres, il s'est agi de métrorragies provoquées par des lésions locales sans rapport avec la thérapeutique.

2 - D'autre part, la fécondité ne paraît pas diminuée par la cortisonothérapie au long cours ; REES a pu observer 9 grossesses qui furent toutes normalement menées à terme :

- 8 des nouveaux-nés étaient parfaitement constitués,
- le dernier était hydrocéphale.

4 autres femmes enceintes firent une fausse-couche.

Dans les statistiques d'ANDERSON, il y eut 3 grossesses normales ; la nôtre réunit 5 cas qui évoluèrent également sans complications obstétrici-

cales particulières ; les nouveaux-nés étaient tous bien constitués et n'avaient aucune malformation apparente.

Il convient de préciser toutefois que, chez ces 5 malades, la cortisonothérapie fut interrompue dès le début de la grossesse, n'intervenant qu'exceptionnellement, et pendant de brefs périodes, pour maîtriser les accès dyspnéiques intermittents, rares d'ailleurs, chez l'asthmatique après le quatrième mois de la grossesse.

Enfin, aucun cas de diminution de la libido ou d'impuissance n'a été observé.

Action sur le corps thyroïde

Les relations entre la cortico-surrénale et la glande thyroïde sont affirmées par de nombreux faits expérimentaux et cliniques.

a - Action de la thyroïde sur la cortico-surrénale

La suppression de la thyroïde entraîne une hypotrophie cortico-surrénalienne. Les mêmes résultats sont obtenus par l'utilisation prolongée d'antithyroïdiens de synthèse ou par l'ingestion d'I 131 ; inversement, un hyperfonctionnement thyroïdien entraîne un accroissement de fonction de la cortico-surrénale.

b - L'action de la cortico-surrénale sur la thyroïde est plus complexe et plus difficile à interpréter ; la surrénalectomie semble provoquer, tout d'abord, une phase d'hypersécrétion thyroïdienne réactionnelle suivie d'une phase congestive et parfois d'une phase de dégénérescence.

Au cours de la maladie d'ADDISON, les signes d'hyperthyroïdisme ne sont pas rares. A l'inverse l'hypercorticisme exerce une sorte d'inhibition sur la fonction thyroïdienne.

De nombreux travaux ont été consacrés aux effets de l'administration de cortisone, sur la fonction thyroïdienne :

- BROWN note que l'ACTH et la cortisone ont une action dépressive sur la fonction thyroïdienne ; pour expliquer cette action il propose 3 hypothèses :

1 - Accroissement de la clearance rénale de l'I 131, produisant une diminution apparente de la fixation thyroïdienne de l'I 131.

2 - Diminution de la sensibilité de la glande thyroïde à la TSH circulante.

3 - Diminution du débit de la sécrétion de TSH par la glande pituitaire. C'est cette dernière hypothèse qui lui semble la plus satisfaisante.

- HILL, REISS, FORSHAM et THORN trouvent que la cortisone, ou l'ACTH, diminue la fixation d'I 131 et l'iode protidique plasmatique, tandis que le métabolisme de base est des plus variables : abaissé, inchangé, élevé.

- KUHL, sur 10 malades soumis à une cortisonothérapie très courte (10 à 15 jours), note :

a - Chez 7 d'entre eux, une augmentation nette de l'excrétion urinaire de l'I 131, traduisant une diminution de fixation de l'I 131 au niveau du corps thyroïde ; ceci serait dû à une diminution de la production de TSH par la glande pituitaire ou à un effet primaire sur l'activité thyroïdienne, beaucoup plus qu'à une altération de la fonction rénale.

b - Chez ces 7 malades, il n'y eut pas de modifications du métabolisme de base ; ceci serait dû à l'action calorigène de l'ACTH ou de la cortisone. C'est ainsi que les myxoedémateux soumis à la cortisonothérapie voient leur métabolisme de base s'élever.

- GUIGNARD observe également, sous l'influence de la cortisone, une diminution de la fixation de l'I 131 par le corps thyroïde, un abaissement du taux sanguin de l'iode protéique.

Un traitement cortisonothérapique prolongé peut entraîner une hypothyroïdie durable avec un aspect histologique "de repos" de la glande thyroïde : épithélium vésiculaire aplati, colloïde dense et acidophile ne présentant pas de vacuoles de résorption.

Telles sont les conclusions de la majorité des auteurs qui ont étudié l'effet de la cortisone sur la fonction thyroïdienne. On sait de plus que la cortisonothérapie a été proposée dans le traitement des grandes crises

aiguës thyroïdiennes post-opératoires, où elle agirait en freinant la production de TSH par l'anté-hypophyse.

Mais des notes discordantes sont apportées par :

- TRABERT qui, après un traitement cortisonique bref, n'observe aucune modification histologique de la thyroïde du cobaye.

- HALMI, HIGGINS et MOSZKOWSKA qui notent chez l'animal, après administration de cortisone, une hypertrophie de la thyroïde et, histologiquement, un accroissement de l'activité de la glande.

- BECK qui trouve que la cortisone provoque une augmentation considérable dans le débit d'excrétion de l'I 131 par la glande thyroïde.

Deux hypothèses permettraient d'expliquer ces faits :

a - La cortisone aurait un effet direct sur les cellules thyroïdiennes.

b - Elle provoquerait une augmentation de la sécrétion de TSH par l'anté-hypophyse.

Pour tenter de préciser ces notions, nous avons étudié, chez 63 malades, la fixation par la thyroïde de l'I 131 à une ou plusieurs reprises : 79 déterminations isotopiques ont ainsi été pratiquées.

Avant d'étudier les résultats apportés par cette épreuve, il faut rappeler la rareté de l'association asthme-hyper ou hypothyroïdie (sur 1500 asthmes : 9 atteintes thyroïdiennes : hyperthyroïdies ou hypothyroïdies - J. TURIAF).

Aucun des 283 malades n'avait, avant la mise en route de la cortisonothérapie, de signes cliniques d'hyper ou d'hypothyroïdie.

Au cours de la cortisonothérapie, il n'est jamais apparu de symptômes permettant de penser à un dysfonctionnement thyroïdien.

Les résultats des épreuves thyroïdiennes pratiquées chez 63 malades sont consignés dans les tableaux suivants :

Résultats d'ensemble des épreuves thyroïdiennes (fixation de l'I 131 et métabolisme de base)		
79 épreuves faites chez 63 malades		
Qualité des épreuves	fixation d'I 131	M. de B.
Normales	38 - 48 %	51 - 64,5 %
Diminuées	34 - 43 %	22 - 27,8 %
Augmentées	7 - 9 %	6 - 7,7 %
TOTAL	79	79

Valeur de la fixation thyroïdienne de l'I 131 selon l'ancienneté du traitement.

Qualité des épreuves	Durée du traitement		
	1 à 3 ans	3 à 5 ans	Plus de 5 ans
Fix. I 131 normale	11	11	16
Fix. I 131 diminuée	12	12	10
Fix. I 131 augmentée	2	3	2
TOTAL	25	26	28

Valeur du métabolisme basal selon l'ancienneté du traitement

Qualité des épreuves	Durée du traitement		
	1 à 3 ans	3 à 5 ans	Plus de 5 ans
M. B. normaux	15	19	17
M. B. diminués	8	5	9
M. B. augmentés	2	2	2
TOTAL	25	26	28

Le fait le plus remarquable qui ressort de l'étude de ces différents résultats, est la fréquence avec laquelle a été rencontrée une diminution de la fixation de l'I 131 par la thyroïde. Celle-ci a été en effet observée à 34 reprises, ce qui donne, par rapport aux 79 déterminations isotopiques pratiquées, un pourcentage de 43 % de fixation d'I 131 diminué. Dans ce groupe de 34 fixations amoindries de l'I 131, il y eut 12 fois une diminution concordante du métabolisme de base ; celui-ci se révélant, pour le reste, 2 fois augmenté et 20 fois normal.

L'analyse de nos résultats permet également de noter que l'insuffisance thyroïdienne provoquée par la cortisonothérapie se manifeste assez précocement. Les plus forts pourcentages de fixation amoindrie d'I 131 se trouvent, en effet, dans les tranches de traitement allant de 1 à 3 ans et de 3 à 5 ans ; au delà de 5 ans, le pourcentage de fixation diminuée d'I 131 apparaît en notable régression.

Ces données ne permettent pas de préjuger du mécanisme de cette insuffisance thyroïdienne :

- action directe de la cortisone sur la thyroïde,
- freination de la sécrétion de TSH par l'anté-hypophyse.

Quoi qu'il en soit, l'insuffisance thyroïdienne, quand elle existe, n'apparaît pas dangereuse ; sa traduction clinique est en effet nulle ; peut-être cependant joue-t-elle, à côté de l'insuffisance surrénalienne, et chez l'homme de l'insuffisance testiculaire, un rôle dans ces vagues d'asthénie marquée que présentent certains malades.

ACTION SUR LE FOIE, LE REIN, LES ELEMENTS FIGURES DU SANG
LES PROTEINES PLASMATIQUES, LE CHOLESTEROL

A - ACTION SUR LE FOIE

Chez 15 malades, il a été pratiqué une exploration fonctionnelle hépatique qui s'est révélée, dans tous les cas, tout à fait normale.

B - ACTION SUR LE REIN

De même, les fonctions rénales étudiées par le dosage de l'urée sanguine, de l'urée urinaire, la recherche de la protéinurie et de la cylindrurie, les numérations du débit-minute des hématies et des leucocytes, les évaluations des clearances de VAN SLYKE et de l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine, se sont toujours révélées normales.

C - ACTION SUR LES ELEMENTS FIGURES DU SANG

Expérimentalement, la cortisonothérapie entraîne un abaissement de 40 à 60 % du chiffre des éosinophiles circulants, un abaissement des lymphocytes, une discrète élévation des polynucléaires et des érythrocytes.

L'étude comparative de la numération formule sanguine pratiquée chez 107 malades avant et en cours de traitement, montra :

a - une absence de modification notable du chiffre des hématies et des leucocytes,

b - une lymphopénie modérée dans près de 50 % des cas.

Rappelons que les modifications du chiffre des éosinophiles circulants ont été étudiées dans la première partie de ce travail.

D - ACTION SUR LES PROTEINES PLASMATIQUES

Expérimentalement, la cortisone entraîne une élévation du taux de la sérine et un abaissement de celui des globulines : 39 de nos malades ont eu plusieurs électrophorèses avant et en cours de traitement ; les modifications électrophorétiques ont toujours été minimales ; une augmentation modérée de la sérum-albumine a été observée dans près de 50 % des cas.

E - LES MODIFICATIONS DU CHOLESTEROL SANGUIN

Elles sont diversement appréciées selon les auteurs. Les uns trouvent que la cortisone, qui entraîne un anabolisme lipidique provoque une élévation du taux du cholestérol ; ils estiment qu'ainsi la cortisone favoriserait l'apparition de l'athérome artériel.

D'autres, comme CONN et THORN, n'observent pas avec la cortisone de modifications significatives du taux du cholestérol.

83 de nos malades ont été soumis à des dosages répétés du cholestérol sanguin avant et en cours de traitement. Les résultats observés ont été les suivants :

- élévation du taux du cholestérol : 10 cas, soit 12 %
- abaissement du taux du cholestérol : 29 cas, soit 35 %
- inchangé : 44 cas, soit 53 %.

MORTALITE DES ASTHMATIQUES SOUMIS A LA CORTISONOTHERAPIE

11 décès survinrent en cours du traitement de nos 283 malades. Le pourcentage de la mortalité est donc de 4 %. Sur ces 11 décès :

- 5 sont totalement imputables au sevrage de la cortisonothérapie,
- 2 sont partiellement dus au traitement cortisonique,
- 2 ont été provoqués par une complication de la maladie asthmatique,
- 2, enfin, relèvent d'une étiologie tout à fait indépendante.

1 - Les 5 décès entièrement imputables à la cortisonothérapie : Ils groupent 5 accidents de sevrage cortisonique tout à fait typique.

a - VIL ... L., femme de 68 ans, atteinte d'asthme à dyspnée continue particulièrement sévère, exigeant des doses de corticoïdes quotidiennes très élevées. Après un an et demi, la cortisonothérapie est brutalement interrompue à l'occasion d'un épisode fébrile dû au virus de la grippe A : la mort est rapide, dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire.

b - HOL H., homme de 63 ans, atteint d'asthme très grave nécessitant des doses quotidiennes élevées de corticoïdes. La cortisonothérapie poursuivie pendant 6 ans est émaillée de plusieurs incidents, les plus graves étant l'apparition de fractures de côtes et de tassements vertébraux. L'arrêt brutal du traitement, effectué en province, entraîne la mort.

c - MET ... A., homme de 44 ans, atteint d'asthme sévère exigeant une prise quotidienne de corticoïdes très élevée. La cortisonothérapie est arrêtée au bout de 3 ans ; malgré une relance par l'ACTH quotidienne et prolongée, le malade meurt dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire.

d - Madame C..., 64 ans.

Traitement cortisonique ininterrompu pendant 6 ans, à doses faibles ; l'apparition, au bout de ces 6 ans, d'un ulcus pylorique fait interrompre la cortisonothérapie ; quelques jours plus tard, la réapparition de crise d'asthme entraîne la prescription, par voies parentérales, d'opiacés et d'anti-histaminiques de synthèse. La mort survient dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire.

Dans cette observation, le rôle du sevrage cortisonique apparaît secondaire par rapport à celui joué par la thérapeutique opiacée intempestive.

e - ROU ... V., femme de 56 ans.

2 ans 1/2 de traitement ininterrompu, à doses faibles. L'arrêt brusque de la cortisonothérapie entraîne l'apparition d'un état de mal asthmatique qui est traité par des perfusions intra-veineuses d'ACTH. Au cours de l'une d'entre elles, apparaît rapidement un tableau de collapsus qui s'avère irréductible. A l'autopsie, on note une hyperémie des méninges et du cerveau. La mort est donc due à un choc anaphylactique provoqué par l'ACTH, survenue chez une femme dont la cortisonothérapie avait été brusquement interrompue.

Il s'agit donc, dans ces 5 observations, d'accidents de sevrage cortisonique tout à fait typiques. Dans 3 cas, le sevrage a été la cause directe de la mort, en provoquant un collapsus cardio-vasculaire par insuffisance surrénale aiguë. Il faut noter que ces 3 malades prenaient, depuis plusieurs années, de fortes doses quotidiennes de corticoïdes et que les accidents d'innertie surrénalienne étaient donc chez eux particulièrement à redouter. Dans les 2 autres cas, le sevrage a été en quelques sortes la cause indirecte du décès du malade en entraînant la réapparition de l'asthme sous une forme particulièrement sévère.

2 - 2 décès apparurent partiellement imputables à la cortisonothérapie :

a - Dans le premier cas, la mort est due à une suppuration pulmonaire à foyers disséminés, d'origine colibacillaire, apparus après plus d'un an de traitement.

b - Dans le second cas, elle est due à un foyer pulmonaire aigu chez une femme de 80 ans, soumise à une cortisonothérapie depuis plus de 5 ans, qui entraîna l'apparition d'un diabète stéroïdien.

3 - 2 décès sont dus à une complication de la maladie asthmatique : Il s'agissait, dans les deux cas, d'asthme grave nécessitant de fortes doses quotidiennes de corticoïdes et où la mort fut provoquée par une insuffisance ventriculaire droite irréductible.

4 - Enfin, 2 malades moururent d'affection intercurrente :

a - 1 d'un cancer de l'estomac,

b - l'autre, qui était une femme de 80 ans, d'une thrombose massive du tronc de l'artère pulmonaire gauche.

Deux faits sont à retenir de cette étude :

1 - Le très faible pourcentage de décès dus à l'asthme et à ses complications ; il chiffre en effet moins de 1 %.

2 - La proportion relativement élevée (2,5 %) de décès totalement ou partiellement imputables à la cortisonothérapie ; les accidents de sevrage cortisonique occupent parmi eux une place prépondérante ; leur connaissance et leur prévention, aisément réalisables, doivent permettre de réduire considérablement leur pourcentage.

La mortalité globale, sur 283 asthmatiques, est donc de 4 % ; elle apparaît notablement diminuée par rapport à celle qui existait avant l'avènement de la cortisonothérapie et que BULLEN évaluait, en 1952, à 9 %. Ceci apparaît donc comme un des arguments majeurs de l'efficacité de la cortisonothérapie au long cours dans l'asthme à dyspnée continue.

Enfin, pour terminer, sont consignés, à titre comparatif dans les tableaux suivants, les pourcentages de mortalité observée au cours des principales statistiques d'asthme et de polyarthrite chronique évolutive traités par cortisonothérapie au long cours.

Décès, au cours de la cortisonothérapie prolongée, de la PCE

Auteurs	Nombre de malades	Nombre de décès	Pourcentage	Imputables à la C.	Dus à la PCE ou à ses compl.	Autres causes
FALLET	45	2	4,4 %	2		
LOUYOT	150	6	4 %	6		
de SEZE	416	2	0,5 %	2		
COSTE	100	9	9 %	9		
NEUSTADT	65	0				
BERSTSEN	183	8	4,4 %	8		

Décès, au cours de la cortisonothérapie prolongée, de l'asthme

Auteurs	Nbre de malades	Nbre de décès	Pourcentage	Imputables à la C.		Dus à l'asthme et à ses compl.	Autres causes
				total	partiel		
DUCHAINE	30	0					
SOMMER	13	0					
CHARPIN	45	0					
PEARSON	36	0					
LIVINGSTONE	71	0					
BALDWIN	87	6	7 %	1	2 throm. coronaires		3
PHEAR	50	3	6 %	1	1 hémor. cérébrale	1	
REES	317	2	0,7 %			2	
ANDERSON	48	0					
TURIAF	283	11	4 %	5	2	2	

Le tableau récapitulatif suivant rappelle le pourcentage des principales complications, observées chez 283 malades atteints d'asthme à dyspnée continue et soumis à une cortisonothérapie au long cours.

Pourcentage des principales complications observées chez 283 malades atteints d'asthme à dyspnée continue et soumis à une cortisonothérapie au long cours.

Ulcères gastro-duodénaux	3,5 %
Fractures ou tassements osseux	5,3 %
Tuberculose	1,8 %
Infections non tuberculeuses	10,6 %
Hypertension artérielle	8 %
Thromboses vasculaires	5 %
Obésités	19 %
Amyotrophies localisées ou diffuses	3,5 %
Purpura	23 %
Accidents psychiatriques majeurs	0,4 %
Incidents psychiatriques mineurs	13 %
Troubles du métabolisme hydro-carboné	3,4 %
Décès entièrement imputables au traitement	1,8 %

DEUXIEME PARTIE

LA CORTISONOTHERAPIE AU LONG COURS

DE LA SARCOIDOSE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN

Parallèlement aux 283 asthmatiques, objet de l'étude précédente, 13 malades atteints de sarcoïdose de BESNIER-BOECK-SCHLUMANN ont été soumis, dans le service de notre Maître le Professeur J. TURIAF, à une cortisonothérapie au long cours, contrôlée à une ou plusieurs reprises par des bilans biologiques. Ces 13 malades comprennent 6 hommes et 7 femmes.

- Deux d'entre eux étaient atteints de sarcoïdose à manifestations extra-thoraciques :

. l'un, après avoir présenté des adénopathies médiastinales en 1948, était porteur en 1958, lors de son entrée dans le service, d'une splénomégalie et d'une chorio-rétinite sarcoïdique sans anomalies parenchymateuses pulmonaires.

. l'autre avait à la fois un rétrécissement mitral avec cardiomégalie et une sarcoïdose qui s'était traduite, 10 ans plus tôt, par des adénopathies médiastinales et un aspect réticulé de la région para-hilaire droite. La cortisonothérapie fut entreprise, alors qu'il n'existait plus ni anomalies parenchymateuses pulmonaires, ni adénopathies médiastinales, pour juguler une atteinte myocarditique sarcoïdique très vraisemblable chez cette malade.

- Les 11 autres étaient tous atteints de sarcoïdose thoracique :

. dans 7 cas, il s'agissait de forme médiastino-pulmonaire associant des adénopathies médiastinales et une atteinte parenchymateuse :

réticulo-nodulaire, nodulo-infiltrative ou fibro-emphysémateuse.

. dans les 4 autres cas, il s'agissait de formes pulmonaires pures de type également réticulo-nodulaire, nodulo-infiltrative ou fibro-emphysémateuse mais où manquaient les adénopathies médiastinales.

Il n'est pas dans notre but d'étudier ici l'effet de la cortisonothérapie dans la maladie de BESNIER-BOECK-SCHLUMANN. Son mode d'action, ses avantages, ses limites ont été à maintes reprises analysés par notre Maître le Professeur J. TURIAF.

Disons simplement que l'action de la cortisonothérapie fut remarquable chez 10 malades, partielle chez les 3 autres qui avaient, tous 3, des localisations pulmonaires fibro-emphysémateuses.

Dans les tableaux suivants sont consignés :

- 1 - L'âge des malades au moment de l'institution de la cortisonothérapie.
- 2 - La durée du traitement.
- 3 - La posologie moyenne appliquée quotidiennement.

TABIEAU N° 1

Age des malades au moment de l'institution de la cortisonothérapie	
Age des malades	Nombre de malades
Moins de 20 ans	1
Entre 20 et 50 ans	11
Plus de 50 ans	1
TOTAL	13

TABIEAU N° 2

Durée du traitement	Nombre de malades
De 1 à 2 ans	5
De 2 à 5 ans	7
De 5 à 8 ans	1
TOTAL	13

TABLEAU N° 3

Doses quotidiennes moyennes	
Les posologies sont exprimées en comprimés de - 4 mg pour la triamcinolone - 5 mg pour la prednisone	Nombre de malades
un à 2 comprimés	1
2 à 3 comprimés	7
3 à 4 comprimés	5
TOTAL	13

La conduite du traitement a comporté, comme pour nos asthmatiques, l'adjonction, à la cortisonothérapie, d'un régime déchloruré, de chlorure de potassium et d'anabolisants protidiques.

LES COMPLICATIONS DE LA CORTISONOTHERAPIE AU LONG COURS DANS LA SARCOIDOSE

Des accidents infectieux ont été observés chez 3 malades . Ils n'ont jamais présenté de caractères de gravité ; il s'est agit, dans un cas d'une oto-mastoidite, dans les deux autres cas de furonculose qui fut, chez un malade, le symptôme révélateur d'un diabète .

Aucune infection virale, aucune manifestation de tuberculose pulmonaire ne fut observée .

Les désordres cutanés :

- chez 4 malades, on nota le développement d'un faciès cushingoïde
- chez 4 autres apparurent des ecchymoses après respectivement 3 mois, 7 mois, 14 mois et 5 ans de traitement ;

Chez 3 malades, la purpura apparut alors qu'ils prenaient de la triamcinolone depuis respectivement 7 mois, un an et 2 ans.

L'obésité :

Les modifications pondérales observées en cours de traitement sont consignées dans le tableau suivant :

Modifications pondérales observées au cours de la cortisonothérapie prolongée, chez 12 malades atteints de sarcoïdose	
Modifications pondérales	Nombre de malades
Poids inchangé	3
Prise de poids inférieure à 5 kg	2
Prise de poids comprise entre 5 et 10 kg	1
Prise de poids supérieure à 10 kg	4
Amaigrissement	2
TOTAL	12

Là encore, il faut distinguer parmi les malades ayant pris du poids, ceux qui, au départ, étaient amaigris, voire cachectiques, du fait de leur maladie et à qui la cortisonothérapie n'a fait que restituer un poids normal, de ceux qui ont vu se développer une véritable obésité ; dans ce dernier cadre entrent seulement 3 malades qui ont pris respectivement 2 kg, 14 kg, et 19 kg.

Ceci vient confirmer le faible pourcentage d'obésité réelle constatée au cours de la cortisonothérapie prolongée quand les prescriptions hygiéno-diététiques sont correctement appliquées.

Les désordres vasculaires ont été nuls chez ces 13 malades ; il n'a été noté aucune hypertension artérielle, passagère ou durable, aucun accident vasculaire ; seule une rectorragie de minime abondance et rapidement résolutive a été observée.

Les accidents musculaires

Il n'a pas été observé de cas d'amyotrophie musculaire localisée ou diffuse.

4 malades ont vu apparaître, sous triamcinolone, des crampes musculaires des membres inférieurs ; chez l'une de ces malades, les crampes, survenues après 3 mois de triamcinolone, étaient extrêmement violentes, à prédominance nocturne et s'accompagnaient parfois, dans la journée, d'une sensation de dérobement des jambes. Tous ces phénomènes régressèrent rapidement quand la triamcinolone fut remplacée par la prednisone. Ces 4 malades sont des exemples démonstratifs du rôle important que joue la triamcinolone dans l'apparition des crampes musculaires.

Les accidents et incidents digestifs

Aucunes complications digestives majeures (ulcère gastro-duodéal, hémorragies digestives) ne fut observée parmi nos 13 malades ; des troubles digestifs mineurs à type de crampes, de brûlures épigastriques, de sensation de ballonnement post-prandial, ont été notés chez 5 malades. Les radiographies gastriques étaient à chaque fois normales.

Les complications osseuses

La cortisonothérapie ne provoqua, chez aucun de nos 13 malades, de fractures ou de tassements vertébraux. Par contre :

- une déminéralisation osseuse radiologique fut constatée chez 7 d'entre eux. 6 de ses déminéralisations osseuses semblent entièrement dues à la cortisonothérapie : elles ont été observées, toutes les 6, chez des hommes ou des femmes jeunes ; la 7ème, survenue chez une femme ménopausée depuis plusieurs années, peut être qualifiée de déminéralisation mixte où les parts respectives de l'ostéoporose post-ménopausique et de l'ostéoporose cortisonique sont difficiles à fixer.

- chez 4 malades, la déminéralisation rachidienne fut une découverte radiologique systématique ; l'indolence était en effet totale.

- chez les 3 autres, il existait de vagues douleurs lombaires maximum le soir à la fatigue, calmées par le repos.

L'importance de la dose quotidienne de corticoïdes apparaît considérable : 3 malades en effet prenaient entre 3 et 4 comprimés de prednisone ou de triamcinolone par jour.

Les données des bilans phosphocalciques statiques et dynamiques, pratiqués chez ces malades, sont reproduites dans les tableaux suivants :

Résultats des bilans phosphocalciques statiques malades atteints de sarcoïdose déminéralisation osseuse				
Résultats	Calcémie 7 explorations	Calciurie 6 explorations	Phosphorémie 7 explora- tions	Phosphata ses. Alcal 6 exp.
Normales ☒	4	1	6	6
Diminuées	3	2	1	
Augmentées		3		
☒ Calcémie normale : 95 à 105 mg par litre ☒ Calciurie normale : 100 à 300 mg par 24 h. ☒ Phosphorémie normale : 28 à 45 mg par litre				

Résultats des bilans phospho-calciques dynamiques malades atteints de sarcoïdose déminéralisation osseuse	
Réponses	Nombre de malades
Réponse normale	1
Réponse de type ostéoporotique	1
Réponse de type ostéoporomalacique	1
TOTAL	3

Ainsi donc, la déminéralisation osseuse apparaît comme la complication la plus fréquente de la cortisonothérapie au long cours, que celle-ci soit appliquée à l'asthme à dyspnée continue ou à la sarcoïdose.

Sa latence clinique est un fait remarquable.

Le rôle de la dose quotidienne de corticoïdes est primordial, et la déminéralisation apparaît avec une fréquence infiniment plus grande chez les sujets prenant de fortes doses quotidiennes de corticoïdes.

La déminéralisation cortisonique s'accompagne, chez 3 malades sur 6 des sujets inventoriés atteints de sarcoïdose, d'une élévation de la calciurie des 24 heures ; mais celle-ci est peut-être due en partie à la maladie causale, l'hypercalcémie et l'hypercalciurie étant fréquemment observées au cours de la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN en dehors de tout traitement cortisonique.

Rappelons enfin, qu'il n'a jamais été observé d'hypercalciurie chez les asthmatiques atteints de déminéralisation cortisonique.

Les troubles de la glyco-régulation

Un cas de diabète "aigu" stéroïdien a été observé dont l'observation peut se résumer ainsi :

VAI ... B., homme de 30 ans - sarcoïdose à forme médiastino-pulmonaire.

Dans ses antécédents familiaux, on relève l'existence d'une tante diabétique.

En novembre 1960, la glycémie à jeun est à 0,80 g, 1,05 g ; la cortisonothérapie est entreprise le 24 décembre 1960 : triamcinolone aux doses quotidiennes de 8 à 12 mg.

En mars 1961, soit après 3 mois de traitement, apparaissent un abcès de l'épaule droite et des furoncles des creux axillaires droit et gauche. On découvre alors un diabète avec glycémie à 3,80 g, glycosurie des 24 heures à 168 g, réserve alcaline à 36 volumes ; absence de corps cétoniques dans les urines.

Une insulinothérapie, associée à un régime diabétique, est instituée le 15 mars (40 unités d'insulino-protamine-zinc + 30 unités d'insuline ordi-

naire). Ces doses sont progressivement diminuées et l'insulinothérapie est arrêtée le 20 avril. Seul le régime diabétique est poursuivi jusqu'en mai 1961.

Le 27 avril, l'hyperglycémie buccale est normale ; le 28 avril un test de FAGANS-CONN se révèle également normal.

Par la suite, la triamcinolone a pu être poursuivie sans incident, aux doses de 8 mg par jour sans qu'il soit noté de réapparition de la glycosurie ni de l'hyperglycémie, et sans même que le malade soit astreint à un régime diabétique.

Il s'agit donc d'un diabète stéroïdien que son apparition brutale permet de qualifier d'aigu, diabète acidotique (réserve alcaline initiale à 36 volumes), insulino-sensible ayant par la suite complètement disparu et permettant la poursuite, sans incident, de la cortisonothérapie selon une posologie plus faible. Ses caractères apparaissent très différents du diabète stéroïdien expérimental : diabète non acidotique insulino-résistant.

Chez 10 autres malades il a été pratiqué, de façon systématique, une épreuve d'hyperglycémie provoquée :

- chez 7 d'entre eux la courbe d'hyperglycémie était normale,
- chez les 3 autres, elle était aplatie.

L'inertie surrénalienne

Elle s'est traduite :

a - Par un abaissement du taux d'élimination urinaire, par 24 heures des 17 OH, dans 10 cas sur 12 explorés ; seuls 2 malades avaient une élimination urinaire des 17 OH normale.

b - Par une diminution de l'élimination urinaire, par 24 heures des 17 céto-stéroïdes, chez 11 malades sur 12 explorés ; chez ces 11 malades, dont l'âge s'étendait de 15 à 45 ans, les chiffres d'élimination des 17 céto-stéroïdes étaient extrêmement bas, compris entre 1 mg et 4 mg par 24 heures.

Seule une atteinte de la sécrétion endocrine du testicule permettrait d'expliquer des chiffres aussi bas.

De plus, le taux des FSH était normal chez 10, abaissé chez 3.

c - Par une augmentation insuffisante de l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes et des 17 OH, après injection intra-musculaire d'ACTH, dans 6 cas sur 8 explorés ; seuls 2 malades avaient une réponse normale à l'ACTH.

d - Les modifications du taux des éosinophiles, après injections intra-musculaires d'ACTH, ont été étudiées chez 8 malades :

- 4 fois la chute fut supérieure à 50 %,
- 3 fois, elle fut comprise entre 21 et 49 %,
- 1 fois enfin, elle fut inférieure à 20 %.

Ces résultats, comparés aux dosages des stéroïdes urinaires, confirment le peu de valeur du Thorn-éosinophiles pour l'exploration du fonctionnement cortico-surrénalien des malades sous cortisonothérapie.

Enfin, l'exemple suivant montre que le fonctionnement du cortex surrénal, après arrêt de la cortisonothérapie, peut ne redevenir normal qu'après plusieurs mois :

PIE ... J.Cl..., 15 ans.

Après 6 mois d'arrêt de la cortisonothérapie, les chiffres d'élimination urinaire, par 24 heures des 17 cétostéroïdes, sont de 3 mg, ceux des 17 OH de 4,5 mg. L'injection d'ACTH provoque une augmentation normale de ces chiffres.

Action sur le corps thyroïde

Les résultats de l'exploration du corps thyroïde, pratiquée à une ou 2 reprises chez 11 malades, sont consignés dans le tableau suivant :

Résultats d'ensemble des épreuves thyroïdiennes (fixation d'I 131 et métabolisme de base) 12 épreuves faites chez 11 malades		
Qualité des épreuves	Fixation d'I 131	Métabolisme de base
Normales	5	8
Diminuées	6	3
Augmentées	1	1
TOTAL	12	12

Valeur de la fixation thyroïdienne de l'I 131 selon l'ancienneté du traitement			
Qualité des épreuves	Durée du traitement		
	1 à 3 ans	3 à 5 ans	Plus de 5 ans
Fixation d'I 131 normale	3	2	0
Fixation d'I 131 diminuée	5	1	0
Fixation d'I 131 augmentée			1
TOTAL	8	3	1

Valeur du métabolisme basal selon l'ancienneté du traitement			
Qualité des épreuves	Durée du traitement		
	1 à 3 ans	3 à 5 ans	Plus de 5 ans
Métabolisme de base normal	6	2	
Métabolisme de base diminué	2	1	
Métabolisme de base augmenté			1
TOTAL	8	3	1

Ces résultats viennent confirmer ceux obtenus chez l'asthmatique ; on retrouve, en effet, une fréquente diminution de fixation de l'I 131 par la thyroïde et seulement chez un malade un abaissement concordant du métabolisme de base et de la fixation d'I 131.

Le plus fort pourcentage de fixation amoindrie d'I 131 se trouve dans les tranches de traitement allant de 1 à 3 ans.

L'insuffisance thyroïdienne provoquée par la cortisonothérapie se manifeste donc assez précocement et n'a pas de traduction clinique. Ajoutons enfin, qu'il n'a été observé aucun décès parmi ce groupe de 13 malades.

oOo

CONCLUSIONS

A - ASTHME A DYSPNEE CONTINUE

I - 283 malades réunissant 143 hommes et 140 femmes, atteints d'asthme à dyspnée continue, ont été soumis à un traitement cortisonique au long cours dont la durée toujours supérieure à 1 an a atteint, dans 24 cas, plus de 8 ans.

Plusieurs dérivés cortisoniques ont été successivement, ou alternativement, utilisés, la préférence ayant été donnée depuis 3 ans à la triamcinolone.

La conduite du traitement cortisonique a été la suivante :

1 - doses d'attaque fortes, progressivement abaissées jusqu'à obtention à efficacité égale de la dose quotidienne d'entretien la plus faible possible, cette dose étant comprise, pour 82,3 % des malades, entre 4 et 12 mg de triamcinolone ou 5 et 15 mg de prednisone.

2 - Adjonction systématique :

a - d'un régime déchloruré strict pour les doses quotidiennes de corticoïdes supérieures à 12 mg de triamcinolone ou 15 mg de prednisone.

b - de chlorure de potassium.

c - d'anabolisants protidiques.

Aucun cas d'accoutumance à la cortisone ni de résistance acquise n'a été observé.

II - Avantages de la cortisonothérapie

Les résultats obtenus ont été les suivants :

1 - Disparition totale de la dyspnée dans 43,5 % des cas ; persistance de la dyspnée sous forme de dyspnée d'effort modérée ou d'accès nocturnes légers, brefs et intermittents dans 48,7 % des cas.

2 - Tarissement de l'expectoration chez près de 90 % des malades.

3 - Persistance, dans tous cas d'anomalies des épreuves d'exploration fonctionnelle de la ventilation pulmonaire, tandis que se restaurent, entièrement ou partiellement, les échanges gazeux alvéolo-capillaires.

4 - Action significative sur les autres complications et notamment sur les atteintes cardiaques :

- la cortisonothérapie a régulièrement prévenu l'apparition de l'insuffisance ventriculaire droite,

- quand celle-ci existait avant l'institution du traitement, elle a permis, dans un tiers des cas, la restauration totale ou partielle de la condition cardiaque,

- elle s'est opposée, dans un autre tiers, à l'aggravation des altérations cardiaques préexistantes.

5 - Les résultats d'ensemble que nous avons obtenus sont les suivants :

- Récupération totale de l'activité sociale familiale et professionnelle dans 43,5 % des cas.

- Persistance, sous une forme très atténuée, des principales manifestations de la maladie ; l'amélioration substantielle autorisant toutefois la reprise d'une activité satisfaisante dans 48,7 % des cas.

- Echec de la cortisonothérapie dans 7,8 %.

III - Risques et complications de la cortisonothérapie

Les trois plus graves sont : les ostéopathies,
l'inertie surrénalienne,
les atteintes digestives.

1 - Les complications osseuses

a - Les fractures et tassements rachidiens se sont produits chez 5,3 % de nos malades se décomposant en :

- tassements vertébraux, : 2,8 %
- fractures de côtes, : 1,5 %
- nécrobiose aseptique des têtes fémorales : 1 %

b - La déminéralisation osseuse latente, mais radiologiquement signée, a été constatée dans près de 25 % des cas.

c - Les douleurs sont souvent absentes au cours des complications osseuses de la cortisonothérapie.

d - Les ostéopathies surviennent essentiellement chez les malades soumis à de fortes doses quotidiennes de cortisoniques, chez les sujets âgés, alités depuis longtemps, enfin chez les femmes ménopausées depuis plusieurs années.

e - Les inventaires phospho-calciques "statiques" n'objectivent pas clairement de grandes anomalies tandis que les bilans phospho-calciques "dynamiques" révèlent la fréquence des syndromes mixtes ostéoporo-malaciques.

f - Le traitement préventif et curatif des accidents osseux de la cortisonothérapie doit associer le renforcement de la ration protidique alimentaire, les anabolisants protéiques, le calcium, la vitamine D₂.

2 - L'inertie surrénalienne

a - L'inertie surrénalienne objectivée par les dosages des stéroïdes urinaires s'est révélée présente chez près de 85 % de nos malades.

b - Les décès par sevrage cortisonique chiffrent 1,8 % dans notre statistique. Ils sont en partie imputables à des erreurs dont sont responsables les médecins. Ils ne devraient plus s'observer à l'avenir.

c - La prévention de l'inertie surrénalienne doit faire essentiellement appel aux anabolisants protidiques qui ont permis une protection surrénalienne chez 15 % de nos malades.

d - Les relances périodiques par l'ACTH apparaissent plus dangereuses qu'efficaces.

3 - L'ulcère gastro-duodénal

a - Les ulcères gastro-duodénaux chiffrèrent 3,5 % dans notre statistique. Leur fréquence n'apparaît donc pas notablement plus grande que dans une population donnée non soumise à la cortisonothérapie.

b - Un ulcère s'est, dans notre série de malades, compliqué de perforation, un autre d'hémorragie ; tous deux ont guéri ; chez 4 autres malades, le traitement anti-ulcéreux a entraîné la guérison dans des délais sensiblement normaux.

c - Quand la cortisonothérapie s'avère indispensable, l'apparition d'un ulcère gastro-duodénal doit faire redoubler la vigilance mais non nécessairement interrompre le traitement.

d - Des incidents digestifs mineurs ont été observés chez 29 % de nos malades (crampes ou brûlures épigastriques, rectorragies) ; ils sont sans gravité et disparaissent rapidement avec une thérapeutique symptomatique.

4 - La tuberculose s'est déclarée dans 1,8 % de nos cas en cours de traitement :

- 4 cas de tuberculose pulmonaire,
- 1 cas de tuberculose rénale.

Le traitement antituberculeux, complété par la chirurgie pour la tuberculose rénale, a entraîné dans tous les cas la guérison dans les délais habituels et sans que l'interruption de la cortisonothérapie se soit avérée nécessaire.

5 - Les complications infectieuses non tuberculeuses bactériennes et virales ont été observées dans 10,6 % des cas. Aucune, à l'exception d'une (suppuration pulmonaire multifocale à colibacilles) ne présenta de caractères de gravité particulière.

6 - Le diabète sucré s'est déclaré dans 1,4 % des cas ; il s'est toujours montré sous l'aspect d'un diabète léger réductible par la seule diététique.

7 - L'hypertension artérielle, passagère ou durable, est apparue chez 8 % de nos malades ; elle n'eut jamais de caractère de gravité.

8 - L'obésité vraie, c'est à dire celle qui survient chez des malades dont le poids, avant l'institution du traitement, était en harmonie avec la taille, chiffre 19 %. Dans près de 14 %, la prise de poids a été inférieure à 10 kg.

9 - Le purpura est une complication que nous avons constatée dans 23 % des cas ; il s'est agi toujours d'un purpura "simplex" solitaire et bénin dont l'évolution vers la régression est souvent particulièrement lente.

10 - La survenue d'accidents psychiatriques sévères n'a été observée que chez un malade qui avait eu, 10 ans auparavant, un syndrome dépressif. Des incidents psychiatriques mineurs et transitoires sans gravité ont été notés chez 13 % des malades.

11 - Les amyotrophies localisées ou diffuses se sont développées chez 3,5 % de nos malades ; ce sont des accidents tenaces dont la régression peut demander plusieurs semaines ou mois.

12 - L'insuffisance thyroïdienne objectivée par la diminution de la fixation de l'iode 131 par la thyroïde, a été reconnu chez 43 % de nos malades explorés. Elle n'a pas de traduction clinique. Elle s'observe surtout dans les premières années du traitement.

13 - Les atteintes du testicule endocrine, de même que celles des parathyroïdes, ne se sont jamais clairement imposées chez nos malades ; elles nous paraissent douteuses quant à leur réalité.

14 - L'étude du fonctionnement hépatique et rénal, des composantes diverses du sang circulant ne nous a pas montré de détériorations significatives.

IV - Mortalité

La mortalité globale due à l'asthme et à ses complications, ainsi qu'aux maladies étrangères à l'asthme, était évaluée à 9 % pour Müllen en 1952 ; elle chiffre 4 % dans notre statistique, compte tenu des accidents ayant partie liée avec la cortisonothérapie.

V - Sur le plan de la physio-pathologie, nous estimons que l'hypercatabolisme protéique joue en matière de cortisonothérapie au long cours un rôle considérable.

C'est ainsi par exemple qu'il intervient chez l'asthmatique pour favoriser la désobstruction bronchique en inhibant la sécrétion du mucus, mais aussi pour provoquer maintes complications : atteintes gastriques, osseuses et musculaires, purpura etc en association vraisemblable avec les désordres enzymatiques qu'il suscite.

B - SARCOIDOSE PULMONAIRE

Treize malades atteints de sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann ont été soumis, selon les mêmes méthodes, à une cortisonothérapie au long cours de 1 à 5 ans, voire davantage.

1 - L'ostéoporose vertébrale, sans fractures, a été observée chez 7 malades.

2 - Aucun cas d'ulcus gastro-duodéal, d'hémorragie digestive, de fracture ou tassement vertébral n'ont été notés.

3 - L'inertie surrénalienne biologiquement signée, a été identifiée chez 10 malades.

4 - Le diabète sucré est survenu dans 1 cas.

Il s'est montré rapidement résolutif et n'a pas empêché en dernier ressort la continuation de la cortisonothérapie.

5 - Aucun décès n'a été observé.

C - Nous croyons, en ultime analyse pour notre part, que les bienfaits de la cortisonothérapie au long cours de la redoutable et fréquente infirmité que représente l'asthme à dyspnée continue, de même que des formes graves de la sarcoïdose, à condition que l'administration en soit correctement appliquée et bien surveillée, l'emportent sur les dangers auxquels elle expose les malades.

Vu, le Président de Thèse :

M. J. TURIAT

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ABU HAYDAR N., THORN G. W., LAIDLAW C., REDDY W. J., :
Adrenocortical insufficiency with normal basal
levels of urinary 17 OH. J. Clin. Endocrin.
and Mét., février 1958, 18, n° 2, pp. 121-133.
- ALBEAUX-FERNET M. :
La corticothérapie sans danger n'existe pas.
S. H. P., 28 décembre 1960, 36ème année, n° 60,
pp. 3401-3407.
- ARNOLDSON H. :
Peptic ulcer as a complication to long term
treatment of asthma with stéroïds or ACTH. Acta
Allergologica, vol. 15, suppl. 7, 1960.
- ARNOLDSON H.
Long term ACTH and corticostéroïd therapy in
bronchial asthma a clinical évaluation. Acta
Allergologica, 12, suppl. 6, 1958, pp. 134-144.
- BALDWIN H., DWORETZKY M., ISAACS NORMAN J. :
Evaluation of the steroids treatment of asthma
since 1950, J. Allergy, mars-avril 1961, 32, pp.
109-119.
- BAQUET R. :
Les effets hyperglycémiants des dérivés corti-
soniques. Presse Médicale 1961, 69, n° 22, p.
969.
- BARTOLOMEW L. G. :
Communication at the clinical meeting of the
American Médical Association - Dallas - Texas -
déc. 1959, Medical News, vol. 5, p. 1, 1959.

BASTENIE P. :

Corticosurrénale et diabète humain.
Masson Ed., Paris 1956.

BASTENIE P. A., EIMANS A.M. :

Effects of cortisone on the action of thyroxine
and tri-iodothyron in hypophysectomized rats.
Endocri., 1958, 62 (3), mars 1958.

BECK R. N. :

The effect of cortisone and corticotrophin on
the release and périphéral metabolism of thyroid
hormone. Endocrin. (Springfield), 62 (1), jan-
vier 1958, pp. 9-14.

BERSON S. A., YALOW R. S. :

Effets of cortisone on iodine accumulating func-
tion of thyroid gland in euthyroid subjects. J.
Clin. Endocrin., 12, 1952, pp. 407-442.

BERTSEN C. A., FREYBERG R. H. :

Rhumatoid patients after five or more years of
corticostéroïds treatment ; a comparative ana-
lysis of 183 cases.
Ann. of Int. Méd. Philadelphie, 54, 5 (mai 1961,
pp. 938-953).

BERTRAND J., MAITREPIERRE L., LORAS B. :

Etude de la réponse surrénalienne à l'ACTH, après
traitement prolongé par delta cortisone associée
ou non à l'ACTH retard et à la testostérone.
Rev. Française, Etudes Clin. et Biol., août -
septembre 1960, 5, n° 7, pp. 684-690.

BETZ H., VAN CAUWENBERGE H. et VLIERS M. :

Observations biochimiques et histologiques chez
le rat au cours de traitements prolongés par
l'ACTH et la cortisone.
Ann. Anat. Path. 4 (2), suppl. avril-juin 1959,
pp. 424-454.

BLACK R. L., REEF W. E., DAVID J. R., BLOCH K. J. :

Dexamethasone antirheumatic propeities, hormonal
effets and adverse reactions.

BLOCH MICHEL H., BENOIST M., MANGIN A. :

Une nouvelle complication de la corticothérapie :
l'ostéonécrose aseptique. Soc. Méd. Hôp. Paris,
77, 1026, 1961.

BLOCH MICHEL H., BENOIST M., PEYRON J. :

Nécrose osseuse aseptique dans le traitement du
pemphigus par la corticothérapie. Rev. du Rhum.,
26, novembre 1959, pp. 648-659.

BOLAND E. W. :

Prednisone and prednisone therapy in rheumatoid
arthritis. J.A.M.A., 160, pp. 613-621, 25 février
1956.

BOLLET A.J., BLACK R., BUNIM J. J. :

Major undesirable side effects resulting from
prednisolone and prednisone. J.A.M.A. 1955, 158,
pp. 459-463.

BOUR H. :

Corticosurrénales et diabète sucré. Journées
Annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 1961,
Paris (Ed. Méd. Flammarion).

BONFILS et LAMBLING A. :

Mécanismes des accidents gastro-duodénaux pro-
voqués par les traitements corticoïdes. S. H.
P. Pathologie et Biologie, 6, 1958, pp. 133-141.

BRICAIRE H., LEPRAT J. :

Les accidents métaboliques de la corticothérapie
Rev. du Prat., t. 10, n° 29, 11 novembre 1960,
p. 3159.

BROCARD H., BRINCOURT J., VANNIER R., GALLOUEDEC C. :

Le traitement cortisonique de la sarcoïdose
médiastinale. J. Français Méd. et Chir. Thora-
cique, 16, pp. 285-290, avril 1962.

BROCHNER K., MORTINSEN and BOYE NIELSEN J. :

Clinical and metabolic studies in long term
treatment of rheumatoid arthritis with adreno-
cortical stéroïds (7 years). Acta Med. Scandi-
navia, suppl. 341, 1958, p. 181.

BROWN GRANT K., HARRIS G. W., REICHLEN S. :

The influence of the adrenal cortex on thyroid activity in the rabbit. J. of Physio. 126, 1954, pp. 41-51.

BRUN J. :

La sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann. Considérations actuelles. Lyon Méd., 112, pp. 715-739, 1960.

BULGRIN J. G., DUBOIS E. L., JACOBSON G. :

Peptic ulcer associated with corticosteroid therapy serial roentgenographic studies. Radiology 75, 1960, pp. 712-721.

BUNIN J. J., BLACK R. L., LUTWAK L., PETERSON R. E. and WHEDON G. D. :

Studies on dexamethasone new synthetic steroid in rheumatoid arthritis, preliminary report : adrenal cortical metabolic and early clinical effects. Arthritis and rheumatism, 1, pp. 313-331, 1958.

BUNIN J. J., PECHET M. M. and BOLLET A. J. :

Studies on metacortandrolone and metacortandrachin in rheumatoid arthritis : antirheumatic potency, metabolic effects, and hormonal properties. J.A.M.A., 157, pp. 311-318, 1955.

BUNIM J. J., ZIFF M. and Mc. EWEN C. :

Evaluation of prolonged cortisone therapy in rheumatoid arthritis four years study. Am. J. of Méd., 18, pp. 27-40, 1955.

CACHIN M., PERGOLA F., LEVILLAIN R., SLAMA R., DEBESSE B. :

Delta cortisone et ulcérations gastriques. Bull. et Mémoires, Soc. Hôp. Paris, 73, 1957, pp. 100-108.

CARONE F. A., LIEBOW A. A. :

Acute pancreatic lesions in patients treated with ACTH and adrenal corticoids. New England, J. of Med., 1957, 257, pp. 690-697.

CATALDI G., ORLANDI, :

Effets des hormones surrénales et de l'ACTH sur les gonades et l'utérus d'animaux surrénalectomisés. Rev. d'Obstétrique et de Gynécologie (Florence) 13 (12), décembre 1958.

CELICE J., AUBERT P., ROUSSELET J., POULETTY J. :

Danger de la corticothérapie prolongée : à propos d'une observation de syndrome de Cushing avec fractures vertébrales. Thérapie, Paris, 15, 1960, pp. 834-838.

CHARPIN J., MAURY Y., :

Traitement cortisonique au long cours dans l'asthme et les bronchites chroniques. Marseille Médical, 1959, 96ème année, n° 1.

CLARK G. M., MILLS D. :

Corticosteroid therapy of rheumatoid arthritis supplemented with méthandrostenolone. Arthritis and Rheum., 5, avril 1962, pp. 156-162.

CLARK K., GEOFFROY R. F., BOWERS W. :

Effets des stéroïdes cortico-surrénaux sur le métabolisme calcique. Endocri. 1959, 6, 849.

CODACCIONI J. L., RUF H. :

L'état des ovaires dans les hyper et les dyscorticismes. S. H. P., 37, n° 73, 30 décembre 1961, p. 3661.

COLENBRANDER H., ANSEU S. M. :

Essai d'appréciation de la valeur d'un stéroïde anabolique - (dianabol) dans le traitement prolongé des corticoïdes. Rev. du Rhum. et des maladies ostéo-articulaires, séance du 8 mai 1961.

COSTE P., CAYLA J. et YTHIER M. :

Hormonothérapie cortiso-surrénalienne au cours des rhumatismes inflammatoires. S. H. P., Semaine thérapeutique, mai 1959, p. 392.

COSTE F., CAYLA J., DELBARRE F. :

Cortisone et corticostimuline (ACTH) en rhumatologie. Paris, Masson 1953.

COSTE F., BOUREL M., DELBARRE F. :

Effets secondaires des corticoïdes exogènes sur l'axe hypophyso-surrénal. Path. et Biol., vol. 10, n° 5/6, mars 1962.

COSTE F., BOUREL M., :

Effets secondaires de la corticothérapie surrénalienne sur l'axe hypophyso-surrénal. Rev. du Rhum., 27, 12, déc. 1960 ; p. 520.

COSTE F., BONFELS S., DELBARRE F., CIVATTE J. :

Etude et essais d'interprétations des troubles du métabolisme glucidique au cours des traitements par la cortisone. Presse Médicale, 59, n° 75 p. 1565, 24 nov. 1951.

COSTE F., DELBARRE F., OURY M., HINAUT G. :

Variations du test de Thorn au cours des traitements anti-rhumatismaux par ACTH ou cortisone, Rev. du Rhum., 18, 1951, pp. 246-248.

COSTE F., DELBARRE F., BASSET G. :

Recherches sur l'atrophie surrénalienne provoquée par les hormones anti-inflammatoires, S. H. P., 1955, 31, pp. 2713-2716.

CREMER F., BOUREL N., COSTE F. :

Variations du test de Thorn (éosinophiles) sous l'influence de traitement corticoïdes. Rev. du Rhum. et des maladies ostéo-articulaires, mars 1962, n° 3.

CURTISS P. H., CLARK W. S., HERNDON C.H. :

Vertebral fractures resulting from prolonged cortisone and corticotropin therapie, J.A.M.A., 1954, 156, pp. 467-469.

DEBEYRE N. :

Les conséquences de la corticothérapie en cures prolongées. Rev. du Rhum., 26, 1959, 34 5.

DEBRAY Ch., HARDOUIN J. P., LAUMONNIER R., CERF M. et MARTIN E.,

Les ulcères gastro-duodénaux de la delta corticothérapie. S. H. P., 1956, 32, pp. 3616-3626.

DEBRAY Ch., HARDOUIN J. P., BESANCON F. :

Le danger de la corticothérapie chez les sujets porteurs d'une diverticulose colique. Rev. du Rhum., déc. 1960, 27, pp. 573-575.

DEBRAY Ch., HARDOUIN J. P., LAUMONNIER R., CERF M. et MARTIN E. :

Les ulcérations gastro-duodénales au cours de la deltacorticothérapie. Bull. et Mémoires, soc. Méd. Hôp., Paris, 73, 1957, pp. 793-801.

DENKO Ch. W. and SCHROEDER L. R. :

Ecchymotic skin lesions in patients receiving prednisone. J.A.M.A., 1957, 164, pp. 41-43.

DONNET V., CHEVALIER J. M., PRUNEYRE A. :

Action de la cortisone sur l'appareil génital femelle (rate, cobaye, guenon) C.R. Soc. Biol., 1960, t. 154, p. 390.

DONNET V., CHEVALIER J. M., DUFLOT J. C., JACQUIN M. :

Mécanisme par lequel la cortisone inhibe le cycle génital (I - Rôle de l'hypophyse). C.R. Soc. Biol., 1960, 154, pp. 392-393.

DONNET V., CHEVALIER J. M., PRUNEYRE A. :

Mécanisme par lequel la cortisone inhibe le cycle génital (II - Rôle de la périphérie). C.R. Soc. Biol. 1960, 154, pp. 1011-1012.

DONNET V., CHEVALIER J. M., DUFLOT J. C., JACQUIN M. :

Action de la cortisone sur l'appareil génital femelle - (lapine) C.R. Soc. Biol., 1960, t. 154, p. 1028.

DONNET V., CHEVALIER J.M., PRUNEYRE A. :

Etude comparée de l'action freinatrice hypophyso-ovarienne de divers stéroïdes cortico-surrénaux.
C.R. Soc. Biol., 1960, 154, p. 1030.

DUCHAINE J., SPAPEN R., JACQUES M. :

Les nouveaux corticoïdes dans le traitement de l'asthme bronchique : comparaison avec la prednisone ; étude de 145 cas. Presse Médicale, 67, 1959, n° 34, pp. 1386-1388.

DUCHAINE J., SPAPEN R. :

Prolonged corticotherapy in bronchial asthma.
Acta Cli. Belgica 15, juillet-août 1960, pp. 326-344.

DUDLEY HART F. :

Corticostéroïds in treatment of rhumatic disorders. British Med. J., 5171, 13 février 1960, 493.

EINAUDI G., de VITTORIO S. :

Electrophoretic findings in 53 patients with rheumatoid arthritis given prolonged cortisone treatment. Rheum., 12, mars-avril 1960, pp. 67-75.

ENGLEMAN E. G., KRUPP M.A., JOHNSON H. P., WELSH J.E., WIENN H.T., KING W.R. :

Adrenal function during continuous long term. thérapy with cortisone. Archives of Int. Med., janvier 1953, 9, 1.

ESCOUROLLE R. :

Accidents psychiques de la corticothérapie. Rev. du Prat. t. X. n° 29, 11 novembre 1960, p. 3165.

FAIVRE G., GILGENKRANTZ J. M., BARRUCAND M. et GILLES D. :

Syndrome pseudo-myopathique apparu au cours d'un traitement par la 9 α hydroxydelta hydrocortisone (triamcinolone)

FALLET G. H., MEYER E. :

Accidents de la corticothérapie stéroïdienne prolongée. Praxis 49, déc. 1960, pp. 1175-1188.

FAULON L., LAURAS A. :

Neuro-psychiatrie et corticothérapie. Rhum., 12 année, n° 5, sept.-oct. 1960.

FEARNLEY G. R., BALMFORTH G. V., BLATEHLEY R. :

Two years expérience of prednisone in rheumatoid arthritis. Brit. Med. J., 2 pp. 1263-1267.

FENTRESS V., FIRNSCHILD P., REVENO W.S. :

Perforated duodenal ulcère complicating prednisone therapy. New England J. of Méd., 1956, 254, pp. 657-658.

FINKE W. :

Long term treatment with antimicrobials and antiinflammatory stéroïds in chronic bronchitis and infectious asthma. Amer. Rev. resp. Dis., 82, septembre 1960, pp. 405-408.

FORESTIER J., CERTONCINY A. et FORESTIER F. :

Sevrage progressif des polyarthrites chroniques évolutives sous corticothérapie prolongée avec accidents secondaires. Rev. du Rhum. 27, déc. 1960, pp. 564-567.

FOURNIER J. :

Images radiologiques après corticothérapie. J. radio. electro. 42, mai 1961, pp. 198-200.

FRASER C. G., PREUSS F. S. and BIGFORD W. D. :

Adrenal strophy and irreversible shock associate with cortisonotherapy. J.A.M.A., 149 ; 1542, 1952.

FREDRICKSON D. S., FORSHAM P. H. and THORN G. W. :

The effect of massive cortisone therapy on measurements of thyroid function. J. of Clin. Endocr. and Met., vol. 12, 1952, p. 541.

GEDDA P. O., MORITZ U. :

Peptic ulcer during treatment of rheumatoid arthritis with cortisone derivatives. Acta Rheum. Scandinavia, 4, 249, 156, 1959.

de GENNES L., BRICAIRE H., MOREAU L. :

Les insuffisances surrénales infra-cliniques ou frustes. Presse Médicale, 28 mars 1959, 67, n° 16, p. 619.

GEORGES R. :

Thèse de Paris 1958 : Etude des répercussions cardio-vasculaires de l'asthme.

GOLDING D. N., BEGG T. B. :

Dexamethasone myopathy. Brit. Med. J., 2, 15 oct. 1960, pp. 1129-1131.

GREENMAN L., WEGAND A., MATEER F. M. and DANOWSKI T. S. :

Cortisone therapy of rheumatic fever J. Clin. Endocrinol., 16, mai 1960, p. 634.

GUIGNARD J., DUCOMMUN P. :

L'action de la cortisone et de la prednisone sur les glandes endocrines de l'homme. Schw. Mediz. Woch., n° 18, 3 mai 1958.

HALMI N. S., and BARKER S. S. :

Physiological effects of cortisone on rat pituitary and thyroid, Endocr., 1952, 51, n° 2, pp. 127-131.

HARNAGEL E. E. :

Prolonged stéroïd therapy and accelerated joint destruction. Am. Pract., 13, 480, 3 juillet 1962

HAOT J. :

Influence de la cortisone sur la sécrétion gastrique chez le lapin. C.R. Soc. Biol. Paris, 154, 1960, pp. 463-466.

HEIMAN V. G., FREYBERG R. :

Avascular necrosis of the humeral and femoral heads after high dosage corticosteroid therapy, New England J. Med., 263, 1960, pp. 672-675.

HIBBISH T. F., BLACK R. L. : X -

ray manifestations of peptic ulceration during corticosteroid therapy of rheumatoid arthritis. Arch. of Int. Med. 1958, 101, pp. 932-942.

HIGGINS G. M., WOODS K. A., KENDALL E. C. :

Some observations on the physiologic activity of delta dehydrocortisone. Endocr., 1951, 48, pp. 175-188.

HILLEMAND P. :

Accidents digestifs dus aux corticoïdes. Rev. du Prat., t. X., n° 29, 11 novembre 1960, p. 3151.

HOLLANDER J. L. :

Clinical use of dexamethasone. J.A.M.A. 1960, 172, n° 4, 30.

HOLUB D. A., WALLACE E. Z., JALLER J. W. :

Pituitary adreno-corticotropin (ACTH) in man following prolonged ACTH therapy. J. Clin. Endocr. and Mét., 1960, 20, p. 1294.

IZZO J. L., Ann. EILERS B. S. and Angela RANCONI B. S. :

Metabolic effects of prednisone in patients with diabetes mellitus. J. of Clin. Endocr. and métabolism. 1956, 16, p. 987.

JUSTIN-BESANCON, L., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARILLON S. :

Incidences métaboliques de la corticothérapie, Algérie, Méd. 1957, 61, pp. 127-136.

KAMMERER W. H., FREIBERGER R. H., RIVELIS A. L. :

Peptic ulcer in rheumatoid patients on corticosteroid therapy : a clinical experimental and radiologic study, Arth. Rheum., 1, 122, 1958.

KASS I., APPLEBY S. :

The status of the adrenal gland in the asthmatic patients Am. J. Med. Sci., 240, août 1960, pp. 213-218.

KENDALL P. H., HART M. F. :

Side effects following triamcinolone. Brit. Med. J. 1, 682, 1959.

KOLLER M. :

Interactions entre thyroïde et hormones surrénales. Arch. Fisiol. 60, 25 sept. 1961, pp. 294-306.

KUHL J. and MORRIS ZIFF :

Altération of thyroid function by ACTH and cortisone. J. Clin. Endocr., mai 1958, p. 554.

LAMBLING A., CACHIN M. :

Les lésions gastriques provoquées par les dérivés cortisoniques. Presse Médicale, 1957, 65, pp. 1695-1698.

LARZELARE R., BARTHOLD E. A., WILLET F. M., FEICHTMEIR T. V.,
WILSON L., ENGLEMAN E. P. :

Adrenocortical function in long term treatment
with corticoids. Arch. Int. Med., 99, juin 1957,
p. 388.

LAYANI F., DURUPT L., PEYRON J. :

Traitement prolongé des rhumatismes chroniques
par la cortisone et les stéroïdes voisins. S.H.P.,
32, 1956, pp. 1299-1311.

LAYANI F., WATTEBLED R., PEYRON J. :

Accidents digestifs de la corticothérapie surré-
nallenne en rhumatologie. S. H. P., 37, n° 17,
26 mars 1961, p. 1047.

LEROY P. :

Réponses des gonades de poussins mâles de Leghorn
blancs traités à l'ACTH ou cortisone.
Ann. Endocr. Paris 20 (I) Janvier-Février 1959.

LEROY P. :

Notes sur les variations de réponses du tractus
génital mâle du poussin traité à la cortisone J.
de Physiol. Paris, 50 (2) mars 1958, pp. 378-
380.

LICHTWITZ A., HIOCO D. et GRESLE C. :

Intolérance, incidents et accidents provoqués
par la dexaméthazone. S. H. P., 1958, 21, p.
1581.

LICHTWITZ A., de SEZE S., HIOCO D., PARLIER R., LANHAM C.,
SFIKAKIS P. :

Etude biochimique des décalcifications cortiso-
niques : les corticoïdes et le métabolisme phos-
pho-calcique. S. H. P., 1961, 11, pp. 682-697.

LICHTWITZ A., HIOCO D. :

Physio-pathologie et traitement des décalcifi-
cations cortisoniques, S. H. P., Thérapeutique
n° 8, oct. 1961.

LICHTWITZ A., de SEZE, S. PARLIER R., HIOCO D. et BORDIER Ph. :

La parathyroïde glande de protection du capital calcique. Presse Médicale, 13 mai 1961, 23, pp. 1015-1018.

LIDDLE G. W., HERSOHEL L. ESTEP, KENDALL J. W., CARTER W.,
TOWNES W. :

Clinical application of a new test of pituitary reserve. J. of Clin. Endocri. and Mét., 1959, 19, 875.

LINDHOLM B. :

Some aspects on ostéoporosis after long term treatment of asthma with steroids or ACTH. Acta Allergologica, Kbh., 15, suppl. 7, 1960

LINVINGSTONE J. L., DAVIES J. P. :

Stéroïds in the long treatment of asthma.
Lancet, 17 juin 1961, I, 7190, pp. 1310-1314.

LEAURADO J. G., TRUNNELL J. B., CLAUS J. L. :

Some effects of simultaneous administration of norethandronolone and cortisone in the rat. Acta Endocr. Kbh, 32, déc. 1959, pp. 536-544.

LOUYOT P. A., GAUCHER J., MATHIEU J., JEANBLANC T., MATHIEU
GILLE :

Répercussions cliniques, biologiques et endocriniennes des traitements prolongés de delta-cortisone dans la polyarthrite chronique évolutive et des affections rhumatismales.
Rev. Med. Nancy, Juillet 1959, pp. 735-770.

LOUYOT P., GAUCHER A. :

A propos des répercussions endocriniennes de la corticothérapie prolongée.
Rev. Méd. Nancy, 147, février 1961.

MACABIES, ORSETTI :

Action diabétogène de la cortisone chez le chien
Le Diabète, nov.-déc. 1957, n° 6.

MAC LEAN K. :

Reversible amyotrophy complicating treatment with fludrocortisone
The Lancet, I, 1959, pp. 701-703.

MARKS L. J., CHUTE R., SALLADE R. L. :

Rapid fonctionnal suppression of the adrenal cortex due to prednisone therapy. New England J. Méd. 264, janvier 1961, pp. 10-13.

MEAKIN J. W., TANTONGCO M. S., CRABBE J., BAYLES Th. B., NELSON D. H. :

Pituitary adrenal function following long term stéroïd therapy.
Am. J. Méd., sept. 1960, 29, n° 3, pp. 459-464.

MELTZER L. E., BOCKMANN :

The incidence of peptic ulcer among patients on long term. Pred. therapy, Gastroenterol., 35, 1958, 351.

MOLLARET P., GOULON M., LISSAC J., MARGAIRAZ A., KOCHNEVIS A. :

Polymyosite au cours d'un traitement par la triamcinolone chez un malade atteint de rhumatisme psoriasique. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 76, 1960, pp. 796-802.

MORTON E.V. B. :

Discussion on the complications of steroid therapy, Proc. Royal Soc. of Med. 1958, 51 pp. 313-320.

MOSBECK J. :

Corticothérapie, cause de décès.
Danish. Med. Bull., 8, 25, 1961.

MURRAY A. O. :

Stéroïds and the skeleton.
Radiology, nov. 1961, 77, n° 5, pp. 729-743.

MOSZKOWSKA H., LEROY P. :

Modifications histologiques de la thyroïde de rates ovariectomisées et surrénalectomisées soumis à des injections de cortisone.
C.R. Soc. Biol. Paris, 1953, 147, pp. 9-II.

NELP W. B. :

Acute pancreatitis associated with steroid therapy, Arch. Int. Med., 108, nov. 1961, 702-710.

NEUSTADT D. H. :

Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis.
J. A. M. A. 1959, vol. 170, n° 11, p. 1253.

NODARIAN J. :

L'association clinique asthme et ulcère gastro-duodénal.
Thèse de Paris, n° 541, juin 1953.

OGILVIE A. G., NEWELL D. J. :

A maintenance trial of combined steroid and treatment in a series of asthmatics with chronic bronchitis. Brit. J. Dis. of Chest., 54, oct. 1960, pp. 308-320.

PEARSON B. R. S., BAYLIS S. H., SMELLIE H. C. :

Treatment of chronic asthma with prednisone and the newer steroids. Brit. Med. J., 5222, 4 février 1961, pp. 315-319.

PERKOFF G. T., SILBER R., TYLER F. H., CARTWRIGHT G. E.,
WINTROBE M. M. :

Myopathy due to the administration of therapeutic amounts of 17 OH.
Am. J. of Med., 26, 1959, pp. 891-898.

PERRAULT M. et KLOTZ B. :

Corticothérapie au long cours de l'asthme (cortancyl, triamcinolone) S.H.P. Semaine Thérapeutique, 7 juillet 1962.

PHEAR D., KEITH B., PAGE F. :

Prolonged treatment with steroids in severe chronic asthma. Lancet I, 139, 41, 16 janvier 1960.

QUARTON G. C., CLARK L. D., COLB S., BAUER W. :

Mental disturbance associated with ACTH and cortisone : a review of explanatory hypotheses.
Médecin, 34, 13, 1955.

BANKIN T. J., MARKAM S. :

Low dosage adrenocorticosteroid maintenance therapy of rheumatoid arthritis ; incidence of peptic ulcer and ostéoporosis.
Am. Pract., 12, avril 1961, pp. 255-260.

RAVAULT P. P., LEJEUNE E., COLOMB D., FRIES D. :

L'ostéonécrose de la tête fémorale au cours de la corticothérapie. Rev. du Rhum. et des maladies ostéo-articulaires, 29ème année, n° 10, oct. 1962.

REES, HARRY A., WILLIAMS B. A. :

Long term stéroid therapy in chronic intractable asthma. Brit. Med. J., 9 juin 1952, p. 1575.

ROBECCHI A., di VITTORIO S. :

Corticosteroid combinations in the prolonged treatment of rheumatoid arthritis. Minnerva Med., 51, 15 sept. 1960, pp. 3075-3801.

ROBECCHI A., di VITTORIO S., EINAUDIG. :

The cardiovascular function during prolonged corticosteroid therapy. Acta Rheum. Scandinavica, 6, 1960, pp. 241-250.

ROBINSON R. G. :

Prednisolone in rheumatoid arthritis. Rheum. 17, janvier 1961, pp. 8-18.

ROBINSON B. H. B., MATTEGLY D., COPE G. L. :

Adrenal function after prolonged corticosteroid therapy. Brit. Med. J., 9 juin 1962, p. 1579.

ROSENBERG E. F. :

Rheumatoid arthritis ostéoporosis and fractures related to steroid therapy. Acta Med. Scandinavica 162, (suppl. 341), 1958, pp. 211-224.

RUBEN-GOMEZ, PASADENA M. D. :

Effect of glycocorticoids and corticotrophin on serum protéins of normal and diabétique rabbits. Diabètes, mars-avril 1962, vol. II, nombre 2.

SAVAGE O., COPERMAN W. S. C., CHAPMAN L., WELLS M. V., TREADWELL M. B. :

Pituitary and adrenal hormonal in rheumatoid arthritis. Lancet I, 3 février 1962, pp. 232-235.

SCARBOROUGH H., SHUSTER S. :

Corticosteroid purpura - Lancet, Janvier 1960,
p. 93.

SEGAL H. :

Ulcerogenic drugs and technics. Am. J. of Med.,
nov. 1960, vol. 29, p. 780.

SERAFINI :

Effets indésirables de la corticothérapie au long
cours de l'asthme Acta Allergologica, 15, suppl.
7, 1960.

SERRE H., SIMON L. :

Le rôle de la corticothérapie dans l'ostéonécrose
primitive de la tête fémorale chez l'adulte.
Presse Médicale 69, 1995, 1961.

SERRE H., SIMON L. :

Complications musculaires de la triamcinolone.
Rev. du Rhum., 27, déc. 1960, pp. 577-580.

de SEZE S., DEBEYRE Nina :

A propos de la corticothérapie dans les rhuma-
tismes inflammatoires : la place réelle des inci-
dents et accidents, résultats d'une expérience
de 10 ans. Rev. du Rhum., déc. 1960, 27ème année
n° 12.

de SEZE S., HUBAULT A. RENIER J. Cl. :

Fracture spontanée sous cortisone. Rev. du Rhum.
1953, 20, pp. 193-207.

SFIKAKIS :

Mémoire pour le titre d'assistant étranger de
la Faculté de Médecine de Paris 1959, vol. 167,
n° 18. L'ostéopathie cortisonique : enquête cli-
nique, exploration phospho-calcique et étude
anato-mo-pathologique ; ses rapports avec l'os-
téopathie du syndrome de Cushing.

SHUSTER S., WILLIAM A. :

Pituitary and adrenal function during adminis-
tration of small doses of corticosteroids. Lancet
1961, 7204, pp. 674-678.

SIGUIER F., SLAMA R. :

Les complications digestives des traitements stéroïdiens Acta Gastro-entérologica, Belgica, suppl. sept. 1958.

SKAWSE B., Von STUDNITZ W. :

The effect of corticotrophin and cortisone on serum lipids and lipoprotéins. Acta Endocr., Kbh. 31 july 1959, pp. 442-458.

SLANEY G., BROOKE B.N. :

Post operative collapse due to adrenal insufficiency following cortisone therapy. Lancet 272, 8 juin 1957, p. 1167.

SMITH R. A., ALBERT A. :

The effect of cortisone on urinary gonadotrophin Proceedings of Mayo Clinic, 32, (13), 26 juin 1957, pp. 340-342.

SOMMER A. R., ROGAN M. C., GRANT I. W.B. :

Prolonged corticostéroïd therapy in chronic asthma. Brit. J., 9 avril 1960, p. 1092.

SPIRO H. M., MILLES S. S. :

Clinical and physiologic implications of the stéroïd induced peptic ulcer. New England J. Med. 263, 1960, pp. 286-293.

STAHL A., CHEVALIER J. M., BONNET V. :

Etude histologique de la thyroïde et de l'hypophyse des têtards de Bufo Vulgaris, après traitement par la cortisone. C.R. Soc. Biol. Paris 1960, t. 154, pp. 2355-2358.

STILLMAN J. S. :

Current status of stéroïds therapy in rhumatic disorders. New England J. of Med. 259, 23 octobre 1958, pp. 820-826.

STOERK H. C., ARISON R. M. :

Parathyroid activity in hydrocortisone injected rats. Hahnemann Med. Col. and Hospital, Philadelphia, Pa, déc. 1960, 7.

SWEETNAM R. :

Cortisone arthropathy of hip. Proc. Roy. Soc. Med. 1960, 53, 63-64.

THIODET J., ARROYO H. :

Syndrome myopathique transitoire déclanché par les corticostéroïdes. Bull. Méd. Hôp. Paris 76, 1960, pp. 736-741.

THIABERT P., BETZ E. N. :

Influence de la cortisone sur la réponse de la thyroïde à l'hormone thyroïdienne.
Ann. d'Endocr., 1955, p. 938.

TURIAF J. :

Manifestations et prophylaxie des accidents provoqués par la corticothérapie au long cours. Rev. du Prat., t. X, n° 29, 11 nov. 1960, p. 3143.

TURIAF J., GEORGES R., BASSET G. et MARLAND P. :

Les ruptures de l'équilibre acide-base et la désaturation oxyhémoglobinée du sang chez l'asthmatique en décompensation respiratoire. Presse Médicale, 70, n° 43, 13 oct. 1962, pp. 1979-1981.

TURIAF J., MARLAND P., BLANCHON P., et JEANJEAN Y. :

Le traitement au long cours des asthmes graves par la cortisone en comprimés. J. Français de Med. et Chir. Thoraciques, 1954, t. 8, n° 6 pp. 592-616.

TURIAF J., ZIZINE L., JEANJEAN Y. :

Protection de la cortico-surrénale pendant les cures prolongées de cortisone. La Vie Médicale, 1954, n° spécial de Noël, pp. 98-100.

TURIAF J., MARLAND P. et JEANJEAN Y. :

La delta I dehydrocortisone (métacortandrachine) dans le traitement de l'asthme. Rev. du Prat., 1955, t. 5, n° 33, pp. 3519-3527.

TURIAF J., et CHABOT J. :

La cortisone "buccale" dans le traitement ambulatoire de l'asthme et des maladies rhumatismales
Rev. du Prat., 1952, T. 2, n° 33, pp. 2203-2207.

TURIAF J., ZIZINE L., JEANJEAN Y. et Mme DEPRAETER :

Action protectrice de la testostérone sur la corticosurrénale pendant l'administration de cortisone. Bull. et Mémoires de la Soc. Med. Hôp. Paris 1953, n° 17-18, pp. 549-555.

TURIAF J., ZIZINE L., JEANJEAN Y. :

La prophylaxie par la testostérone de l'atrophie surrénalienne provoquée par les traitements à la cortisone. Presse Médicale 1953, n° 40, pp. 825-826.

TURIAF J., Mr. et Mme. BASSET, JEANJEAN Y. et MILHAUD J. C. :

Le rôle de la carence protidique dans la genèse des lésions de la muqueuse gastrique au cours de traitement par la cortisone. Arch. des Maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition. 1950, t. 48, pp. 1657-1660.

TURIAF J. :

Accidents et prophylaxie des accidents de la corticothérapie en cures prolongées. Rev. du Prat., 1960, t. X. n° 29, pp. 3143-3150.

TURIAF J., BASSET G., JEANJEAN Y. :

Recherches sur le pouvoir protecteur d'un anabolisant, la norethandrolone, sur la corticosurrénale des rats soumis à l'hydrocortisone. Compte-rendus des séances de la Soc. de Biol., séance du 10 février 1962, t. 156, n° 2, p. 232.

TURIAF J. :

Le traitement des asthmes graves par la corticothérapie surrénalienne. In journées Médico-Chirurgicales de la Timone des 19-20-21 nov. 1955, pp. 243-256. Sopic. Ed, 36 bd. Michelet, Marseille.

TURIAF J., ZIZINE B., JEANJEAN Y. :

L'atrophie du cortex surrénalien provoquée par l'administration de cortisone. Témoignages morbides. Genèse, Prophylaxie. La Semaine des Hôp. "Ann. de la Recherche Méd." 1955, n° 1, pp. 4-18.

TURIAF J., BLANCHON P., SAUVAN R., GEORGES R. :

Le coeur pulmonaire chronique des asthmatiques et son traitement par les hormones du cortex surrénal (ACTH, cortisone et ses dérivés). Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. Hôp. Paris, 1956, n° 7-8, pp. 188-216.

TURIAF J., MARLAND P. et BLANCHON P. :

Traitement des asthmes graves par les hormones anti-inflammatoires. Entretiens de Bichat, 1956, Expansion Scientifique Française, Ed, Paris.

TURIAF J., MARLAND P., JEANJEAN Y. et Mme. DEPRAETER :

Les accidents osseux de la corticothérapie surrénalienne (ACTH, cortisone et ses dérivés) 3ème Conférence Int. des Maladies Rhumatismales, Aix-les-Bains. (28 juin, 1er juillet 1956) Vol. des rapports, pp. 695-725.

TURIAF J. :

Prophylaxie et traitement des accidents de l'hormonothérapie cortico-surrénale par la cortisone. Rev. du Prat. 1953, t. 3, n° 33, pp. 2503-2514.

TURIAF J. :

L'asthme à dyspnée continue. Bull. Méd. 1953, n° 20, pp. 451-460.

TURIAF J., MARLAND P. et JEANJEAN Y. :

Le traitement au long cours des asthmes à dyspnée continue par l'hydrocortisone en comprimés. Rev. du Prat. 1954, t. 4, n° 32, pp. 3037-3040.

TURIAF J., BASSET G. :

Place de la triamcinolone dans le traitement de l'asthme. Presse Médicale 1961, n° 13, pp. 581.

TURIAF J., MARLAND P. et JEANJEAN Y. :

Les rechutes après corticothérapie de la sarcoïdose pulmonaire. Rev. Tub. Pneumol. 29, 1959, pp. 669-684.

TURIAF J. et BRUN J. :

La sarcoïdose endothoracique de Besnier-Boeck-Schauman. Paris 1955, Exp. Scient. Française Ed.

TURIAF J. :

Les stades évolutifs et le pronostic général de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire B. M. Soc. Med. Hôp. Paris 77, 1961, pp. 554-563.

UNGER D. L., BARTOLOMEI R. :

Comparative effectiveness of dexamethasone and prednisone in chronic bronchial asthma. Am. Allergy 19, nov. 1961, pp. 1312-1313.

VIGNALOU J. :

Incidents et accidents de la corticothérapie. La Clinique, 57ème année, février 1962, n° 568.

VIGNON G., DURANT J., PANSUD D., BOTHIER M. F. :

Accidents et contre-indications de la corticothérapie. J. de Méd. de Lyon, 20 juillet 1959, 949, pp. 619-620.

VIGNON G., COLOMB G., BADY B. :

Zona hémorragique spécialement douloureux et rebelle à la thérapeutique chez une femme jeune soumise à un traitement corticostéroïdique pour polyarthrite chronique évolutive. Lyon Méd. 94, 13 mai 1962, pp. 1253-1257.

VIGNON G., PANSUD D., BOTHIER M. F. :

Accidents et résultats du traitement prolongé par la delta cortisone de la polyarthrite chronique évolutive. Rev. du Rhum. 26 juillet 1959, pp. 324-331.

VIGNON G. :

Monibiase gastrique et buccale apparue pendant la corticothérapie. Lyon Méd. 93, avril 1961, pp. 853-860.

VIGNON G., DURANT J., MAITREPIERRE J., MEGARD M. :

Les effets secondaires de la corticothérapie sur l'appareil cardio-vasculaire. Rhum., 12, n° 5, sept-oct. 1960.

VIRKUNEN M. :

Side effects of corticosteroids. Observation after five years continuous use. Acta Med. Scandinavia, suppl. 341, 1958, p. 205.

VRIST M. R., DEUTSCH N. M. :

Effects of cortisone upon blood adrenal cortex gonades and the development of ostéoporosis in birds. Endocr., 56, Juin 1960, pp. 805-818.

WEST H. F., :

Corticosteroid bruising. Am. Rheum. Dis. 1960, 20, pp. 86-87.

WILLIAM R.S. :

Triamcinolone myopathy. Lancet I, 1959, pp. 698-701.

WILLIAM F., ECKHARDT, HEBARD :

Severs herpes zoster during corticosteroid therapy. Arch. of Int. Med., vol. 108, n° 4, oct. 1961, p. 594.

WOLFSON W. Q., BEIER WALTERS W. H., ROBINSON W. P., DUFF I. F., JONES J. R., KNORPP C. T. and MIOKO E. :

Corticogenic hypothyroidism : its regular occurrence and clinical significance during prolonged therapeutic administration of ACTH or cortisone. J. Lab. and Clin. Med. 36, 1950., 1005.

